

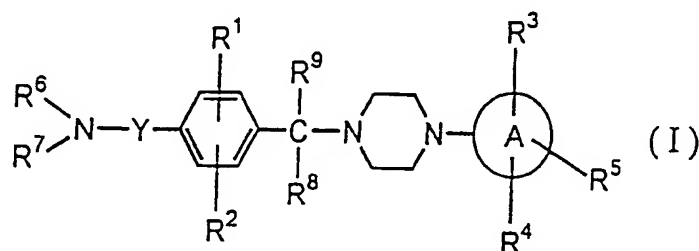


PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 C07D 213/74, 295/12, 239/42, 239/47, 239/48, 239/545, 277/42, 277/58, 233/90, A61K 31/495</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/19301</p> <p>(43) 国際公開日 1999年4月22日 (22.04.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/04613</p> <p>(22) 国際出願日 1998年10月13日 (13.10.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/280880 1997年10月14日 (14.10.97) JP 特願平10/261100 1998年9月16日 (16.09.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 吉富製薬株式会社(YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.)(JP/JP) 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 安達邦知(ADACHI, Kunitomo)(JP/JP) 花野篤志(HANANO, Tokushi)(JP/JP) 森本浩司(MORIMOTO, Hiroshi)(JP/JP) 久留正生(HISADOME, Masao)(JP/JP) 〒871-8550 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社 九州研究所内 Fukuoka, (JP)</p>		<p>青木吉行(AOKI, Yoshiyuki)(JP/JP) 〒358-0026 埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号 吉富製薬株式会社 東京研究所内 Saitama, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 (湯木ビル) Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: PIPERAZINE COMPOUNDS AND MEDICINAL USE THEREOF</p> <p>(54)発明の名称 ピペラジン化合物およびその医薬としての用途</p> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Piperazine compounds represented by the following general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof and drugs comprising these compounds, wherein R¹ and R² represent each hydrogen, halogeno, lower alkyl, lower alkoxy, optionally substituted amino, nitro, hydroxy or cyano; R³, R⁴ and R⁵ represent each hydrogen, halogeno, lower alkyl, lower alkoxy, nitro, optionally substituted amino or hydroxy; R⁶ and R⁷ represent each hydrogen, optionally halogenated lower alkyl, aralkyl, acyl or halogenated lower acyl; R⁸ and R⁹ represent each hydrogen or lower alkyl; Y represents lower alkylene, etc.; and the ring A represents phenyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, pyrazyl or imidazolyl. Because of having excellent TNF-α production inhibitory effect and/or IL-10 production promoting effect, these compounds are useful as TNF-α production inhibitors and/or IL-10 production promoters with high safety. They are useful as preventives or remedies for, e.g., chronic inflammatory diseases, acute inflammatory diseases, inflammatory diseases caused by infection, autoimmune diseases, allergic diseases and other TNF-α-mediated diseases.</p>		

本発明は、一般式



(式中、 R^1 、 R^2 は水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、置換アミノ、ニトロ、ヒドロキシまたはシアノを、 R^3 、 R^4 、 R^5 は水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、アミノ、置換アミノまたはヒドロキシを、 R^6 、 R^7 は水素、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、アラルキル、アシルまたはハロゲン置換低級アシルを、 R^8 、 R^9 は水素または低級アルキルを、 Y は低級アルキレン等を、環 A はフェニル、ピリミジル、チアゾリル、ピリジル、ピラジルまたはイミダゾリルを示す。)で表されるピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩および当該化合物からなる医薬に関する。本発明化合物は優れた $TNF-\alpha$ 産生抑制作用および/または $IL-10$ 産生促進作用を有し、安全性の高い優れた $TNF-\alpha$ 産生抑制および/または $IL-10$ 産生促進剤として有用であり、たとえば、慢性炎症性疾患、急性炎症性疾患、感染による炎症性疾患、自己免疫性疾患、アレルギー性疾患、その他の $TNF-\alpha$ 介在性疾患の予防または治療剤として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レソト	SL シエラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スワジランド
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BB バルバドス	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BF ブルキナ・ファソ	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサウ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BJ ベナン	GR ギリシャ	共和国	TT トリニダード・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	ML マリ	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MR モーリタニア	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MW マラウイ	UZ ウズベキスタン
CG コンゴ	IL イスラエル	MX メキシコ	VN ヴェトナム
CH スイス	IN インド	NE ニジェール	YU ユーゴスラビア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CM カメルーン	IT イタリア	NO ノルウェー	ZW ジンバブエ
CN 中国	JP 日本	NZ ニュー・ジーランド	
CU キューバ	KE ケニア	PL ポーランド	
CY キプロス	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
CZ チェッコ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DE ドイツ	KR 韓国	RU ロシア	
DK デンマーク	KZ カザフスタン	SD スーダン	
EE エストニア	LC セントルシア	SE スウェーデン	

明細書

ピペラジン化合物およびその医薬としての用途

技術分野

本発明は医薬、とりわけTNF- α 産生抑制および／またはIL-10産生促進剤として有用なピペラジン化合物およびその医薬としての用途に関する。

背景技術

生体の免疫応答、炎症反応などの生体機能の発現に関与する蛋白として数多くのサイトカインが発見されている。その中で、腫瘍壊死因子アルファ（以下、TNF- α と称する）は、当初抗腫瘍作用を有するサイトカインとして発見されたが、その後の研究により、炎症に関与するサイトカインとしての性格が明らかにされ、近年では広く炎症、免疫反応を通して生体防御に関わるサイトカインとして認識されている。

たとえば、TNF- α は炎症性サイトカインであるインターロイキン1（以下、IL-1と称する）等の産生促進作用やエンドトキシンショック誘発作用、線維芽細胞に対する増殖作用、骨吸収作用、軟骨破壊作用等の関節炎の成因となる作用を有することが報告されている [Beutler, B., et al., Nature, 316, 552-554(1985) : Peetre, C., et al., J. Clin. Invest., 78, 1694-1700(1986) : Bevilacqua, M. P., et al., Science, 241, 1160-1165(1989)]。

慢性関節リウマチでも、関節液中や血清中にTNF- α 活性が認められている [Macnaul, K.L., et al., J. Immunol., 145, 4154-4166(1990) : Brennan, F.M., et al., J. Immunol., 22, 1907-1912(1992)]。最近、抗TNF- α キメラ抗体が慢性関節リウマチおよびクローン病に有効であることが報告されていることから、本疾患におけるTNF- α の重要性が明らかにされている [Elliott, M.J., et al., Arthritis Rheum., 36, 1681-1690(1993) : VanDulleman, H.M. et al., Gastroenterology 109, 129-135(1995)]。

重篤な呼吸器疾患である成人呼吸窮迫症候群 (ARDS) 患者の喀痰中にもTNF- α 濃度が上昇していることが報告され、ARDSにおいてTNF- α が関与すると考えられ [Marks, J. D. et al., Am. Rev. Respir. Dis. 141, 94-97 (1990), Millar, A. B., et al., Nature, 324, 73 (1986)]、ウィルス性肝炎やウィ

ルス性肝炎の劇症化にもTNF- α が関与するとされている〔Sheron, N. et al., Lancet 336, 321-322 (1990)、Muto, Y., et al., Lancet, ii, 72-74 (1986)〕。

また、急性心筋梗塞のような心筋虚血時に血液中のTNF- α の濃度が高くなっていることが報告されており〔Latini, R., et al., J. Cardiovasc. Pharmacol., 23, 1-6 (1990)〕、このような病態におけるTNF- α の関与が示唆されている〔Squadrito, F. et al., Inflammation Res., 45, 14-19 (1996)、Lefer, A. M., et al., Science, 249, 61-64 (1990)〕。さらに最近、TNF- α が心筋収縮力を抑制することが報告されている〔Finkel, M. S., et al., Science, 257, 387-389(1992); Pagani, D. F., et al., J. Clin. Invest., 90, 389-398(1992)〕。

また、TNF- α は悪液質（癌や感染症における全身の代謝を異化亢進し、極度の消耗をもたらす）の誘発因子であるカケクチンと同一物質であることが報告されている〔B. Beutler, D. Greenwald, J. D. Hulmes et al., Nature, 316, 552-554(1985)〕。

また、敗血症の原因の1つとしてTNF- α の関与があげられ〔Starnes, H. F. Jr. et al., J. Immunol., 145, 4185-4191 (1990)、Lechner, A. J. et al., Am. J. Physiol., 263, 526-535 (1992)〕、敗血症性ショックに対してもTNF- α の抗体を用いた実験で抑制効果が認められている〔Starnes, H. F. Jr., et al., J. Immunol., 145, 4185-4191(1990); Beutler, B., et al., Science, 229, 869-871(1985)〕。

さらに、上記以外に、変形性関節症〔Lewis, A. J. et al., Immunopharm. Immunotoxicol., 17, 607-613 (1995)、Venn, G., et al., Arthritis Rheum., 36(6), 819-826(1993)〕、多発性硬化症〔Sharief, M. K., et al., Engl. J. Med., 325(7), 467-472(1991)、Beck, J. et al., Acta. Neurol. Scand., 78, 318-323 (1988)、Franciotta, D. M. et al., Ann. Neurol., 26, 787-789 (1989)、Hofmann, F. M. et al., J. Exp. Med., 170, 607-612 (1989)、Gallo, P. et al., J. Neuroimmunol., 23, 41-44 (1989)〕、川崎病〔Matsubara, T., et al., Clin. Immunol., Immunopathol., 56, 29-36(1990)〕、潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患〔Murch, S. et al., Arch. Dis. Child, 66, 561(1991)、Van Dulleman et al., Gastroenterology, 109, 129-135 (1995)〕、ベーチェット病〔Akoglu, T., et al., J. Rheumatol., 17,

1107-1108(1990))、全身性エリテマトーデス (S L E) [Maury, C. P. J., et al., Arthritis Rheum., 32, 146-150(1989)]、移植片対宿主疾患 (G v H D) [Piruet et al., J. Exp. Med., 170, 655-663 (1987)、Holler et al., Blood, 75, 1011-1016 (1990)、Irle et al., Bone Marrow Transplant., 3, 127 (1988)、Symington et al., Transplantation, 50, 518-521 (1990)、Herve et al., Blood, 79, 3362-3368 (1992)、Herve et al., Immunol. Rev., 129, 31-55 (1992)、Nestel, F. P., et al., J. Exp. Med., 175, 405-413(1992)]、同種移植片拒絶 [Imagawa et al., Transplantation, 50, 189-193 (1990)]、マラリア [Grau, G. E., et al., Science, 237, 1210-1212(1987)、Grau et al., N. Engl. J. Med., 320, 1586-1591 (1989)、Kwiatkowski et al., Q. J. Med., 86, 91-98 (1993)]、後天性免疫不全症候群 (A I D S) [Lahdevirt et al., Am. J. Med., 85, 289-291 (1988)、Tracy, Cancer. Cell, 1, 62-63 (1989)、Odeh, J. Intern. Med., 228, 549-556 (1990)、Bromberg et al., J. Immunol., 148, 3412-3417 (1992)、Wllaurie et al., AIDS, 6, 1265-1268 (1992)、Ayeahunie et al., Clin. Exp. Immunol., 91, 37-42 (1993)]、髄膜炎 [Waage, A., et al., Lancet I, 355-357(1987)]、糖尿病 [Held, W. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 2239-2243 (1990)、Hotamisligil, G. S., et al., Science, 259, 87-91(1993)]、熱傷 [Marano, M. A. et al., Surg. Gynecol. Obstet., 170, 32-38 (1990)]、虚血—再灌流損傷 [Squadrito, F. et al., J. Lipid Mediators 8, 53-65 (1993)]、慢性心不全 [Levine, B. et al., New Engl. J. Med., 323, 236-241 (1990)]、感染 [Chang et al., Immunol. Infect. Dis., 2, 61-68 (1992)、Harvell, J. Immunol., 143, 2894-2899 (1989)、Kindler et al., Cell, 56, 731-740 (1989)、Liew et al., Immunology, 69, 570-573 (1990)、Nakane et al., Infect. Immun., 57, 3331-3337 (1989)、Nakano et al., J. Immunol., 144, 1935-1941 (1990)、Opal et al., J. Infect. Dis., 161, 1148-1152 (1990)]、接触性皮膚炎 [Piguet et al., J. Exp. Med., 173, 673-679 (1991)]、細菌性ショック [Exley et al., Lancet, 335, 1275-1277 (1990)]、内毒素血症 [Beutler et al., Science, 229, 860-871 (1985)]、脱髄疾患 [Probert et al., Proc. Natl. Acad. Sic. U.S.A., 92, 11294-11298 (1995)]、肺線維症 [Piguet et al., J. Exp. Med., 170, 655-663 (1989)、Piguet et al., Nature, 344, 245-247 (1990)]、骨粗鬆症 [Ishimi et al.,

J. Immunol., 145, 3297-3303 (1990)、MacDonald et al., Br. J. Rheumatol., 31, 149-155 (1992))、汎発性血管内凝固症候群(DIC)などによる血栓[Tracy et al., Surg. Gen. Obstet., 164, 415-422 (1987)、Van et al., N. Engl. J. Med., 322, 1622-1629 (1990)]などにTNF- α の関与が示唆されている。

一方、インターロイキン10(以下、IL-10と称する)は主として2型ヘルパーT細胞から産生されるサイトカインである。IL-10はB細胞や肥満細胞に対しては活性を増強するが、マクロファージに対してはその抗原提示能やTNF- α およびIL-1などのサイトカイン産生能を抑制して、細胞性免疫に係わる1型ヘルパーT細胞の機能を強く抑制する抑制性サイトカインの1種であり、免疫応答系に重要な役割を担っている。例えば、IL-10は慢性関節リウマチの関節滑膜細胞からのTNF- α の産生を抑制することが報告されている[Isomaki, P, et al., Arthritis Rheum., 39, 386-395(1996)]。また、IL-10を健常人に静脈内注射し、その血液細胞をエンドトキシンで刺激すると、TNF- α 産生は抑制されることが報告されている[Chernoff, A.E, et al., J. Immunol., 154, 5492-5499(1995)]。さらに、IL-10遺伝子ノックアウトマウスでは慢性大腸炎が自然発症し、正常マウスと比較して結腸組織中のTNF- α 、IL-1などの炎症性サイトカイン濃度が有意に上昇するが、IL-10を投与することにより大腸炎の出現率及び病状の進行が抑制されることが報告されている[Breg D. J. et al., J. Clin. Invest., 98, 1010(1996)]。さらに、IL-10を遺伝子導入した腫瘍細胞では腫瘍の増殖が抑制され、腫瘍の転移も抑制されることが報告されている「Kundu N. et al., Int. J. Cancer, 76, 713(1998)」。現在、遺伝子組換えヒトIL-10が敗血症性ショック、クローン病、慢性関節リウマチ、ガンの治療薬として開発中である。

特開昭52-156879号公報には、鎮痛・消炎薬、向精神病薬、抗不安薬および血圧降下剤として有用なピペラジン誘導体が、特開平9-208570号公報には、抗アレルギー剤および抗炎症剤として有用なベンジルピペラジン誘導体が、それぞれ開示されている。また、米国特許第5569659号明細書には、抗精神病薬として有用な4-アリールピペラジン化合物および4-アリールピペリジン化合物が開示され、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケ

ミストリー (J. Med. Chem.)、第38巻、4211～4222頁(1995年)には抗精神病薬として有用なN-アリールーN'-ベンジルピペラジン化合物が記載されている。さらに、IL-1およびTNF- α 産生抑制剤として、国際公開WO92/12154号公報にはイミダゾトリアジン化合物が、国際公開WO94/19350号公報にはピラゾロトリアジン化合物が、それぞれ開示されている。

前述の通り、TNF- α の産生過剰は正常細胞に激しい作用をきたし、種々の病態を引き起こすことが明らかとなり、このような病態の治療薬となりうるTNF- α 産生抑制剤が望まれている。しかしながら、現在開発中の抗TNF- α 抗体は注射しかできない、抗体が出現しやすい等、治療上の問題点があり、TNF- α 産生抑制剤として未だ満足すべきものではない。

また、IL-10はTNF- α の産生を抑制することから、IL-10の産生を促進する薬剤はTNF- α が関与する疾患の治療薬としても期待されているが、そのような薬剤は現在上市されていないのが現状である。なお、現在開発中の遺伝子組換えヒトIL-10は生物製剤であるために抗TNF- α 抗体と同様に注射しかできない、抗体が出現しやすい等、治療上の問題点があり、満足すべきものではない。

一方、前記特開昭52-156879号公報に記載の化合物は、フェニル基とピペラジン環の間の低級アルキレン基がメチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレンおよびエチリデンを包含する化合物であり、具体的に実施例としては低級アルキレン基がエチレンまたはプロピレンである化合物のみ開示されている。これら開示化合物は鎮痛・消炎作用を有しているが、同時に中枢神経系作用も有しており、中枢神経系作用に起因する副作用が発現するため、鎮痛・消炎剤として開発することは困難である。また、国際公開WO92/12154号公報および国際公開WO94/19350号公報に記載の化合物は、十分なTNF- α 産生抑制作用を示さず、満足すべきものではない。

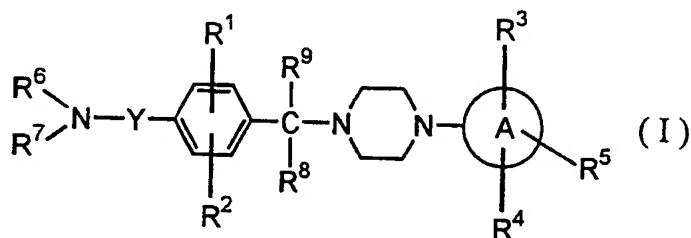
したがって、本発明は優れたTNF- α 産生抑制作用および/またはIL-10産生促進作用を有し、かつ中枢神経系作用がなく、自己免疫疾患あるいは炎症疾患などの予防または治療に有用な化合物を提供することを目的とする。

本発明者らは上記課題を解決する目的で鋭意検討した結果、特開昭52-156879号公報に記載の化合物のうち、該公報に具体的に開示されていないフェニル基とピペラジン環の間の低級アルキレン基がメチレンまたは低級アルキルで置換されたメチレンである化合物が、優れたTNF- α 産生抑制作用および/またはIL-10産生促進作用を有し、かつ中枢神経系作用が発現しないか、あるいは著しく減弱されていることを見出し、本発明を完成するに至った。

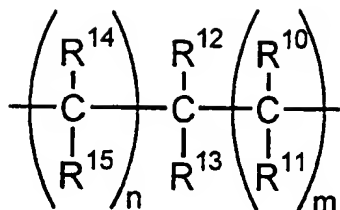
発明の開示

すなわち、本発明は以下の通りである。

(1) 一般式

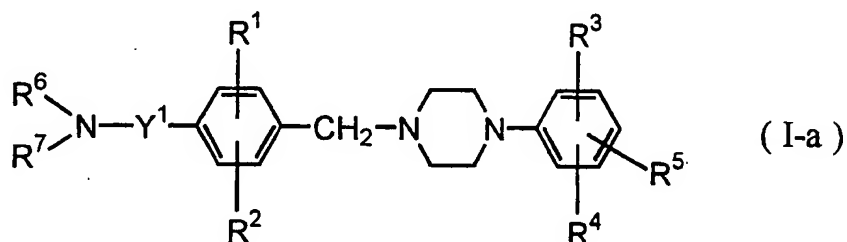


(式中、 R^1 、 R^2 は同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルおよび低級アシルから選ばれる基によりモノまたはジ置換されたアミノ、ニトロ、ヒドロキシまたはシアノを示す。 R^3 、 R^4 、 R^5 は同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、アミノ、低級アルキルおよび低級アシルから選ばれる基によりモノまたはジ置換されたアミノまたはヒドロキシを示す。 R^6 、 R^7 は同一または異なってそれぞれ水素、低級アルキル、1～3個のハロゲンにより置換された低級アルキル、アラルキル、アシルまたは1～3個のハロゲンにより置換された低級アシルを示す。 R^8 、 R^9 は同一または異なってそれぞれ水素または低級アルキルを示す。Yは式



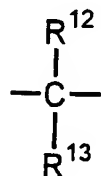
(式中、 R^{10} 、 R^{11} は同一または異なってそれぞれ水素または低級アルキルを示す。 R^{12} 、 R^{13} は同一または異なってそれぞれ水素または低級アルキルを示すか、または R^{12} 、 R^{13} が一緒になってアルキレンを形成する基を示す。 R^{14} 、 R^{15} は同一または異なってそれぞれ水素または低級アルキルを示す。 m は0～2の整数を、 n は0～2の整数を示し、かつ $0 \leq m+n \leq 2$ を示す。)で表わされる基を示す。環Aはフェニル、ピリミジル、チアゾリル、ピリジル、ピラジルまたはイミダゾリルを示す。ただし、 R^6 、 R^7 の一方が水素、他方がブチルであり、Yにおいて R^{12} 、 R^{13} が共に水素、 m および n が0であり、 R^1 、 R^2 、 R^8 および R^9 が水素であり、かつ環Aがフェニルである時、 R^3 、 R^4 、 R^5 の一つが2-イソプロポキシであり、残りの2つが水素である場合を除く。)により表されるピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

(2) 一般式



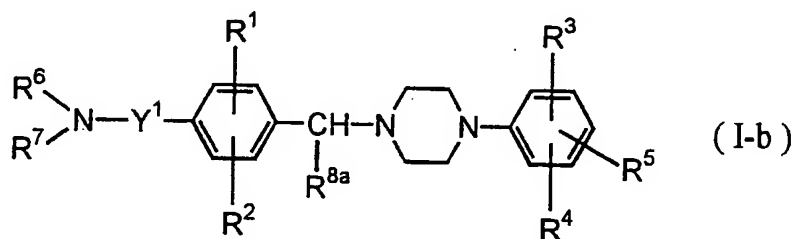
(式中、 R^1 、 R^2 は同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルおよび低級アシルから選ばれる基によりモノまたはジ置換されたアミノ、ニトロ、ヒドロキシまたはシアノを示す。 R^3 、 R^4 、 R^5 は同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、アミノ、低級アルキルおよび低級アシルから選ばれる基によりモノまたはジ置換されたアミノまたはヒドロキシを示す。 R^6 、

R^7 は同一または異なってそれぞれ水素、低級アルキル、1～3個のハロゲンにより置換された低級アルキル、アラルキル、アシルまたは1～3個のハロゲンにより置換された低級アシルを示す。 Y^1 は式



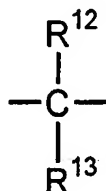
(式中、 R^{12} 、 R^{13} は同一または異なってそれぞれ水素または低級アルキルを示すか、または R^{12} 、 R^{13} が一緒になってアルキレンを形成する基を示す。) で表わされる基を示す。ただし、 R^6 、 R^7 の一方が水素、他方がブチルであり、 Y^1 における R^{12} 、 R^{13} が共に水素であり、かつ R^1 、 R^2 が水素である時、 R^3 、 R^4 、 R^5 の一つが2-イソプロポキシ、残りの2つが水素である場合を除く。) により表される前記(1)に記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

(3) 一般式



(式中、 R^1 、 R^2 は同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルおよび低級アシルから選ばれる基によりモノまたはジ置換されたアミノ、ニトロ、ヒドロキシまたはシアノを示す。 R^3 、 R^4 、 R^5 は同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、アミノ、低級アルキルおよび低級アシルから選ばれる基によりモノまたはジ置換されたアミノまたはヒドロキシを示す。 R^6 、

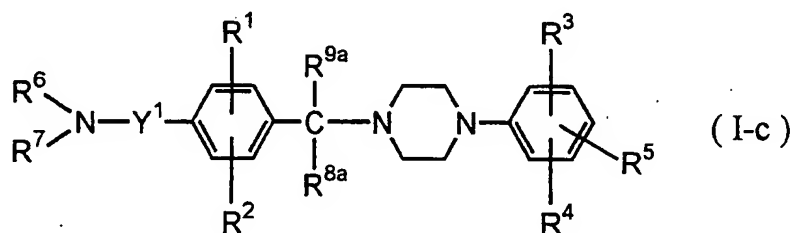
R⁷は同一または異なってそれぞれ水素、低級アルキル、1～3個のハロゲンにより置換された低級アルキル、アラルキル、アシルまたは1～3個のハロゲンにより置換された低級アシルを示す。R^{8a}は低級アルキルを示す。Y¹は式



(式中、R¹²、R¹³は同一または異なってそれぞれ水素または低級アルキルを示すか、またはR¹²、R¹³が一緒になってアルキレンを形成する基を示す。) で表わされる基を示す。) により表される前記(1)に記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

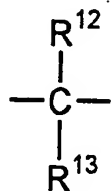
(4) R^{8a}がメチルである前記(3)に記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

(5) 一般式



(式中、R¹、R²は同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルおよび低級アシルから選ばれる基によりモノまたはジ置換されたアミノ、ニトロ、ヒドロキシまたはシアノを示す。R³、R⁴、R⁵は同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、アミノ、低級アルキルおよび低級アシルから選ばれる基によりモノまたはジ置換されたアミノまたはヒドロキシを示す。R⁶、R⁷は同一または異なってそれぞれ水素、低級アルキル、1～3個のハロゲンに

より置換された低級アルキル、アラルキル、アシルまたは1～3個のハロゲンにより置換された低級アシルを示す。R^{8a}、R^{9a}は同一または異なってそれぞれ低級アルキルを示す。Y¹は式

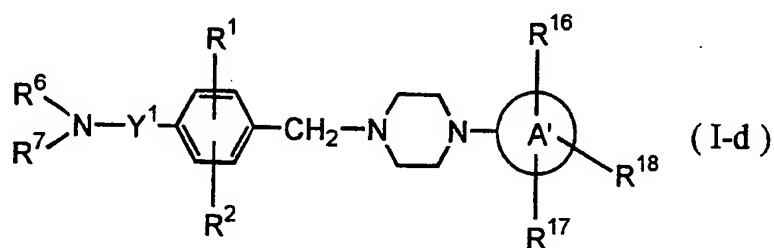


(式中、R¹²、R¹³は同一または異なってそれぞれ水素または低級アルキルを示すか、またはR¹²、R¹³が一緒になってアルキレンを形成する基を示す。)により表される前記(1)に記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

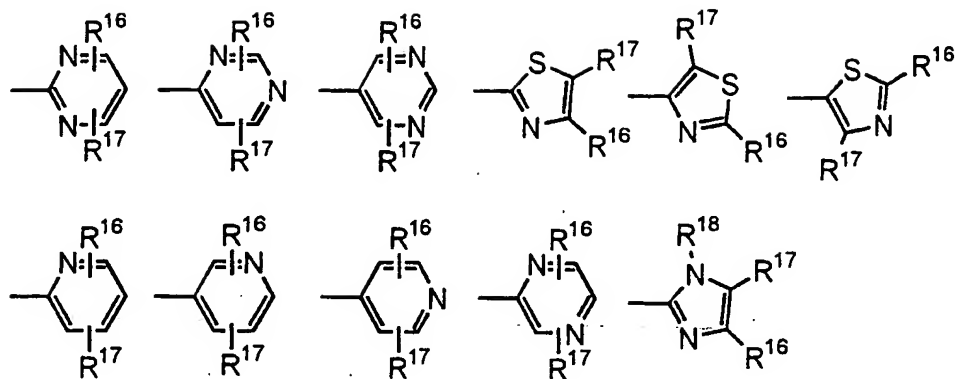
(6) R^{8a}およびR^{9a}が共にメチルである前記(5)に記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

(7) R³、R⁴、R⁵が同一または異なって水素、ハロゲンまたは低級アルコキシである前記(1)～(6)のいずれかに記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

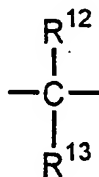
(8) 一般式



(式中、R¹、R²は同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルおよび低級アシルから選ばれる基によりモノまたはジ置換されたアミノ、ニトロ、ヒドロキシまたはシアノを示す。環A'は

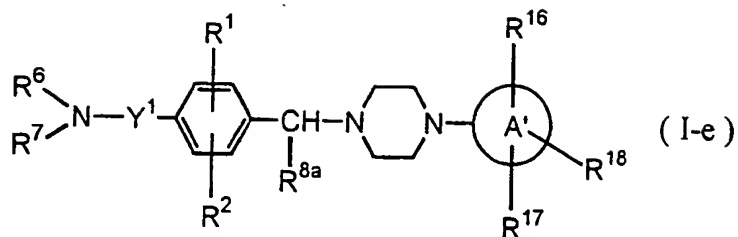


(式中、R¹⁶、R¹⁷は同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたは低級アルキルおよび低級アシルから選ばれる基によりモノまたはジ置換されたアミノを示す。R¹⁸は水素または低級アルキルを示す。)を示す。R⁶、R⁷は同一または異なってそれぞれ水素、低級アルキル、1～3個のハロゲンにより置換された低級アルキル、アラルキル、アシルまたは1～3個のハロゲンにより置換された低級アシルを示す。Y¹は式

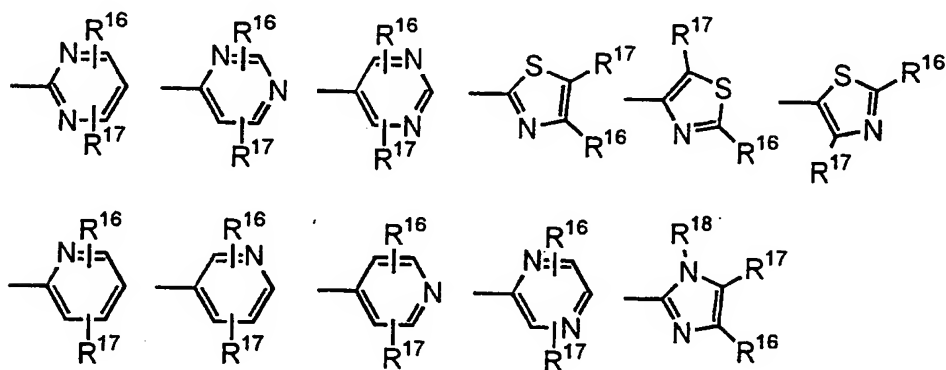


(式中、R¹²、R¹³は同一または異なってそれぞれ水素または低級アルキルを示すか、またはR¹²、R¹³が一緒になってアルキレンを形成する基を示す。)で表わされる基を示す。)により表される前記(1)に記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

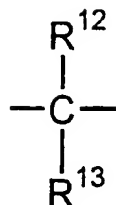
(9) 一般式



(式中、 R^1 、 R^2 は同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルおよび低級アシルから選ばれる基によりモノまたはジ置換されたアミノ、ニトロ、ヒドロキシまたはシアノを示す。環 A' は



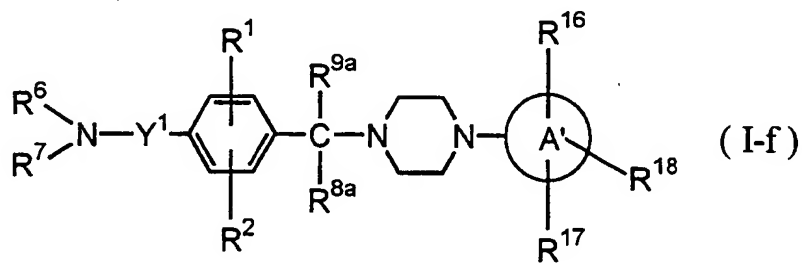
(式中、 R^{16} 、 R^{17} は同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたは低級アルキルおよび低級アシルから選ばれる基によりモノまたはジ置換されたアミノを示す。 R^{18} は水素または低級アルキルを示す。)を示す。 R^6 、 R^7 は同一または異なってそれぞれ水素、低級アルキル、1～3個のハロゲンにより置換された低級アルキル、アラルキル、アシルまたは1～3個のハロゲンにより置換された低級アシルを示す。 R^{8a} は低級アルキルを示す。 Y^1 は式



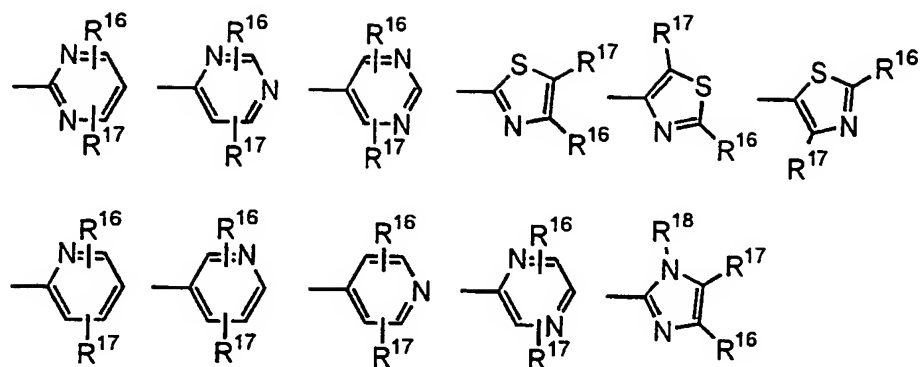
(式中、 R^{12} 、 R^{13} は同一または異なってそれぞれ水素または低級アルキルを示すか、または R^{12} 、 R^{13} が一緒になってアルキレンを形成する基を示す。)により表される前記(1)に記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

(10) R^{8a} がメチルである前記(9)に記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

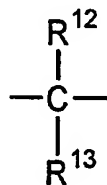
(11) 一般式



(式中、 R^1 、 R^2 は同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルおよび低級アシルから選ばれる基によりモノまたはジ置換されたアミノ、ニトロ、ヒドロキシまたはシアノを示す。環A'は



(式中、 R^{16} 、 R^{17} は同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたは低級アルキルおよび低級アシルから選ばれる基によりモノまたはジ置換されたアミノを示す。 R^{18} は水素または低級アルキルを示す。)を示す。 R^6 、 R^7 は同一または異なってそれぞれ水素、低級アルキル、1～3個のハロゲンにより置換された低級アルキル、アラルキル、アシルまたは1～3個のハロゲンにより置換された低級アシルを示す。 R^{8a} 、 R^{9a} は同一または異なってそれぞれ低級アルキルを示す。 Y^1 は式



(式中、 R^{12} 、 R^{13} は同一または異なってそれぞれ水素または低級アルキルを示すか、または R^{12} 、 R^{13} が一緒になってアルキレンを形成する基を示す。)により表される前記(1)に記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

(12) R^{8a} および R^{9a} が共にメチルである前記(11)に記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

(13) R^6 、 R^7 の一方が水素、他方がアシルである前記(1)～(12)のいずれかに記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

(14) R^{12} 、 R^{13} が同一または異なってそれぞれ水素またはメチルであるか、

または R^{12} 、 R^{13} が一緒になってエチレンを形成する基である前記(1)～(13)のいずれかに記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

(15) N-(4-(4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド、

N-(4-(4-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド、

N-(4-(4-(4-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド、

N-(4-(4-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド、

N-(2-(4-(4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)エチル)アセトアミド、

N-(2-(4-(4-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)エチル)アセトアミド、

N-(1-(4-(4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)エチル)アセトアミド、

N-(1-(4-(4-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)エチル)アセトアミド、

N-(1-(4-(4-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)エチル)アセトアミド、

N-(1-(4-(4-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-1-メチルエチル)アセトアミド、

N-(1-(4-(4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)シクロプロピル)アセトアミドおよび

N-(1-(4-(4-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)シクロプロピル)アセトアミド

から選ばれる前記(1)、(2)、(7)、(13)または(14)に記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

(16) N-(4-(1-(4-フェニルピペラジン-1-イル)エチル)フ

フェニルメチル) アセトアミド、

N-(4-(1-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) フェニルメチル) アセトアミドおよび

N-(4-(1-(4-(2, 4-ジフルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) フェニルメチル) アセトアミド

から選ばれる前記(1)、(3)、(4)、(7)、(13)または(14)に記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

(17) N-(4-(1-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル)-1-メチルエチル) フェニルメチル) アセトアミドである前記(1)、(5)~(7)、(13)および(14)のいずれかに記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

(18) N-(4-(4-(ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミド、

N-(1-(4-(4-(ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) エチル) アセトアミド、

N-(1-(4-(4-(ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) シクロプロピル) アセトアミド、

N-(4-(4-(ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) ホルムアミド、

N-(4-(4-(ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) プロピオンアミド、

N-(4-(4-(チアゾール-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミドおよび

N-(4-(4-(ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミド

から選ばれる前記(1)、(7)、(8)、(13)または(14)に記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

(19) N-(1-(4-(1-(4-(ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エチル) フェニル) シクロプロピル) アセトアミドである前記(1)、

(7)、(9)、(10)、(13)または(14)に記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

(20) 前記(1)～(19)のいずれかに記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物。

(21) 前記(1)～(19)のいずれかに記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩を有効成分とするTNF- α 産生抑制および/またはIL-10産生促進剤。

(22) 前記(1)～(19)のいずれかに記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩を有効成分として含有するTNF- α 産生異常に伴う疾患、TNF- α 介在性疾患またはIL-10により治療可能な疾患の予防または治療剤。

(23) 前記(1)～(19)のいずれかに記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩を有効成分として含有する炎症性疾患の予防または治療剤。

(24) 前記(1)～(19)のいずれかに記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩を有効成分として含有する自己免疫疾患の予防または治療剤。

(25) 前記(1)～(19)のいずれかに記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩を有効成分として含有する慢性関節リウマチの予防または治療剤。

(26) 前記(1)～(19)のいずれかに記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩を有効成分として含有するアレルギー性疾患の予防または治療剤。

以下、本明細書における各記号で表される基について説明する。

R¹、R²におけるハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示す。

R¹、R²における低級アルキルとは、炭素数1～4個のアルキルを意味し、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどを示す。

R¹、R²における低級アルコキシとは、炭素数1～4個のアルコキシを意味

し、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシなどを示す。

R^1 、 R^2 における低級アルキルおよび低級アシルから選ばれる基によりモノまたはジ置換されたアミノにおいて、置換基としての低級アルキルとは、炭素数1～4個のアルキルを意味し、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどを示す。置換基としての低級アシルとは、炭素数1～4個の低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニルまたはフェニル基が置換した低級アルカノイルを意味し、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニル、ベンゾイル、フェニルアセチル、フェニルプロピオニルを示す。これら置換基によりモノまたはジ置換されたアミノとは、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、アセチルアミノ、ジアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ジプロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、N-メチル-N-アセチルアミノ、N-エチル-N-アセチルアミノ、N-メチル-N-プロピオニルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、第3級ブトキシカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニルアセチルアミノなどを示す。

R^3 、 R^4 、 R^5 におけるハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示す。

R^3 、 R^4 、 R^5 における低級アルキルとは、炭素数1～4個のアルキルを意味し、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどを示す。

R^3 、 R^4 、 R^5 における低級アルコキシとは、炭素数1～4個のアルコキシを意味し、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシなどを示す。

R^3 、 R^4 、 R^5 における低級アルキルおよび低級アシルから選ばれる基によりモノまたはジ置換されたアミノにおいて、置換基としての低級アルキルとは、炭素数1～4個のアルキルを意味し、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル

ル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどを示す。置換基としての低級アシルとは、炭素数1～4個の低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニルまたはフェニル基が置換した低級アルカノイルを意味し、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニル、ベンゾイル、フェニルアセチル、フェニルプロピオニルを示す。これら置換基によりモノまたはジ置換されたアミノとは、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、アセチルアミノ、ジアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ジプロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、N-メチル-N-アセチルアミノ、N-エチル-N-アセチルアミノ、N-メチル-N-プロピオニルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、第3級ブトキシカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニルアセチルアミノなどを示す。

R⁶、R⁷における低級アルキルとは、炭素数1～4個のアルキルを意味し、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどを示す。

R⁶、R⁷における1～3個のハロゲンにより置換された低級アルキルとは、炭素数1～4個の低級アルキルにハロゲン（フッ素、塩素、臭素など）が置換したものであつて、フルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2-クロロエチル、2-ブロモエチル、3-フルオロプロピル、3-クロロプロピル、4-フルオロブチル、4-クロロブチルなどを示す。

R⁶、R⁷におけるアラルキルとは、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピルなどを示す。

R⁶、R⁷におけるアシルとは、炭素数1～5個のアルカノイル、炭素数1～4個の低級アルコキシカルボニル、フェニル基あるいはピリジル基が置換した炭素数1～4個の低級アルカノイルまたは炭素数1～4個の低級アルキルスルホンイルを意味し、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、

イソバレリル、トリメチルアセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル、イソニコチノイル、ピコリノイル、フェニルアセチル、フェニルプロピオニル、メタンスルホニルなどを示す。

R⁶、R⁷における1～3個のハロゲンにより置換された低級アシルとは、炭素数1～4個の低級アシルにハロゲン（フッ素、塩素、臭素など）が置換したものであつて、フルオロアセチル、トリフルオロアセチル、クロロアセチル、ブromoアセチル、3-クロロプロピオニル、3-ブromoプロピオニル、4-クロロブチリル、4-ブromoブチリルなどを示す。

R⁸、R⁹における低級アルキルとは、炭素数1～4個のアルキルを意味し、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチルなどを示す。

R¹⁰、R¹¹における低級アルキルとは、炭素数1～4個のアルキルを意味し、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなどを示す。

R¹²、R¹³における低級アルキルとは、炭素数1～4個のアルキルを意味し、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなどを示す。

R¹²、R¹³が一緒になってアルキレンを形成する基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレンなどを示す。

R¹⁴、R¹⁵における低級アルキルとは、炭素数1～4個のアルキルを意味し、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなどを示す。

R¹⁶、R¹⁷におけるハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示す。

R¹⁶、R¹⁷における低級アルキルとは、炭素数1～4個のアルキルを意味し、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどを示す。

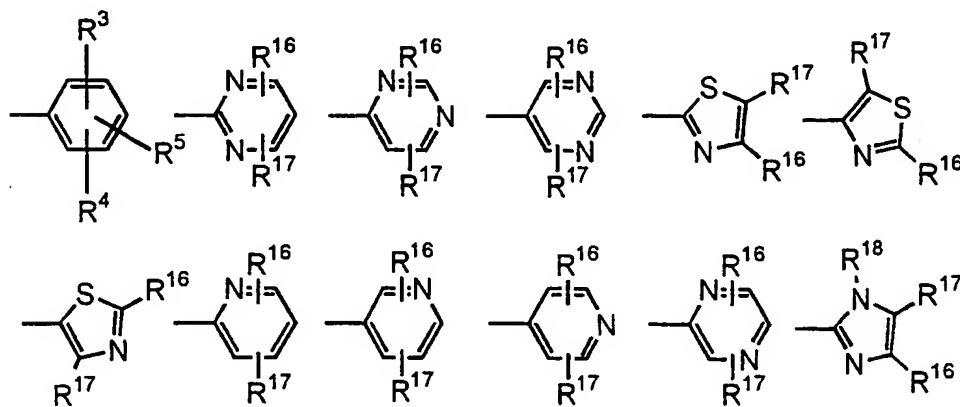
R¹⁶、R¹⁷における低級アルコキシとは、炭素数1～4個のアルコキシを意味し、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシなどを示す。

R¹⁶、R¹⁷における低級アルキルおよび低級アシルから選ばれる基によりモ

ノまたはジ置換されたアミノにおいて、置換基としての低級アルキルとは、炭素数1～4個のアルキルを意味し、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどを示す。置換基としての低級アシルとは、炭素数1～4個の低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニルまたはフェニル基が置換した低級アルカノイルを意味し、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニル、ベンゾイル、フェニルアセチル、フェニルプロピオニルを示す。これら置換基によりモノまたはジ置換されたアミノとは、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、アセチルアミノ、ジアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ジプロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、N-メチル-N-アセチルアミノ、N-エチル-N-アセチルアミノ、N-メチル-N-プロピオニルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、第3級ブトキシカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニルアセチルアミノなどを示す。

R¹⁸における低級アルキルとは、炭素数1～4個のアルキルを意味し、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどを示す。

環Aは

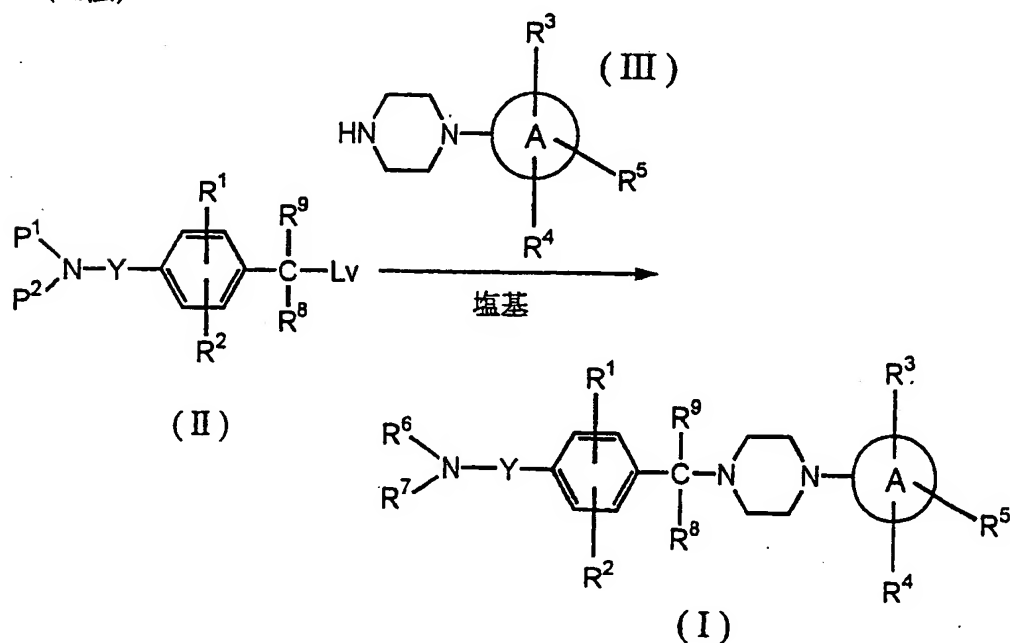


(式中、各記号は前記と同義である。)を示し、環A'は上記2-ピリミジル、4-ピリミジル、5-ピリミジル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピラジルおよび2-イミダゾリルを示し、なかでも好ましい環A'は上記2-ピリミジル、2-チアゾリル、2-ピリジル、2-イミダゾリルである。

本発明化合物(I)の製薬上許容しうる塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸塩、または、酢酸、マレイン酸、フマル酸、安息香酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸などの有機酸塩などがあげられる。また、本発明化合物は第4級アンモニウム塩とすることもできる。本発明化合物(I)またはその製薬上許容しうる塩は、水和物(1水和物、1/2水和物、1/4水和物、1/5水和物、2水和物、3/2水和物、3/4水和物など)、溶媒和物であってもよい。また、本発明の化合物(I)が不斉原子を有する場合には少なくとも2種類の光学異性体が存在する。本発明はこれら光学異性体およびそのラセミ体も本発明に包含される。

本発明の化合物は、例えば、以下の方法により製造することができる。

(A法)



[式中、L^vは有機合成化学の分野で広く用いられる脱離基、例えばハロゲン（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシを示す。P¹、P²は前に定義されたR⁶、R⁷を包含し、その他に有機合成化学の分野で広く用いられるアミノ基の保護基、例えばベンジルオキシカルボニル基を示し、さらにP¹、P²は隣接する窒素原子と一緒になってフタルイミド等のイミド基を形成してもよい。他の記号は前記と同義である。但し、R³、R⁴、R⁵が官能基（例えば、アミノ、ヒドロキシ等）を有する場合には、それらは必要に応じて保護されているもよい。]

化合物（I I）と化合物（I I I）の縮合反応に用いられる塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウム、リチウムヘキサメチルジシラザン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1，8-ジアザビシクロ〔5．4．0〕ウンデカ-7-エン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンがあげられる。

縮合反応に用いられる溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ベンゼン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、トルエン、キシレン、ヘキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水またはそれらの混合物があげられる。

縮合反応の反応温度は、通常-80～150℃であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

縮合反応の反応時間は、通常30分間から2日間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

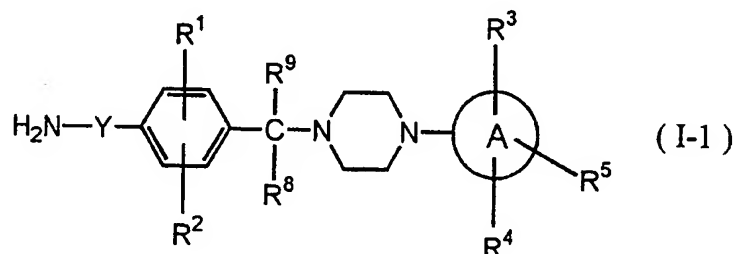
上記反応条件により縮合反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物（I）を精製

することができる。

なお、化合物 (I I I) は市販のものを用いるか、またはジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、第 29 巻、630～634 頁 (1986 年) あるいはテトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters)、第 37 巻、319～322 頁 (1996 年) に記載の方法に準じて、ビス (2-クロロまたはブロモエチル) アミンと置換芳香族アミンから合成することもできる。またはビス (2-ヒドロキシエチル) アミンと置換芳香族アミンを塩酸水溶液中処理することによって合成することもできる。

(B 法)

化合物 (I) において、 R^6 、 R^7 の一方がアシルであり、他方が水素である化合物を加水分解反応に付すことにより、化合物 (I) における R^6 、 R^7 が水素である化合物 (I-1)



(式中、各記号は前記と同義である。) を製造することができる。

加水分解反応は酸性条件、塩基性条件のいずれを用いても行うことができる。酸性条件の場合、鉱酸 (塩酸、硫酸など)、好ましくは濃あるいは希塩酸水溶液を用い、共有機溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、第 3 級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルあるいはそれらの混合物があげられる。一方、塩基性条件の場合、用いられる塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムがあげられる。用いられる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、第 3 級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメ

チルスルホキシド、アセトニトリルあるいはそれらの混合物があげられる。

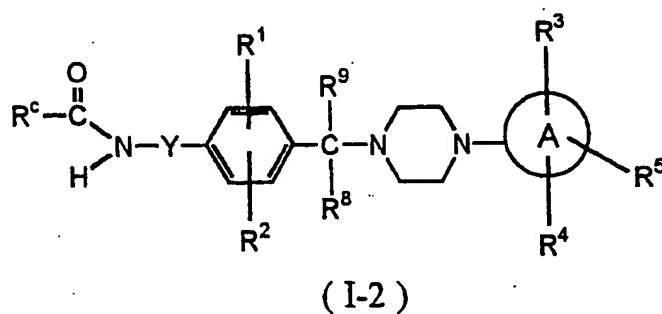
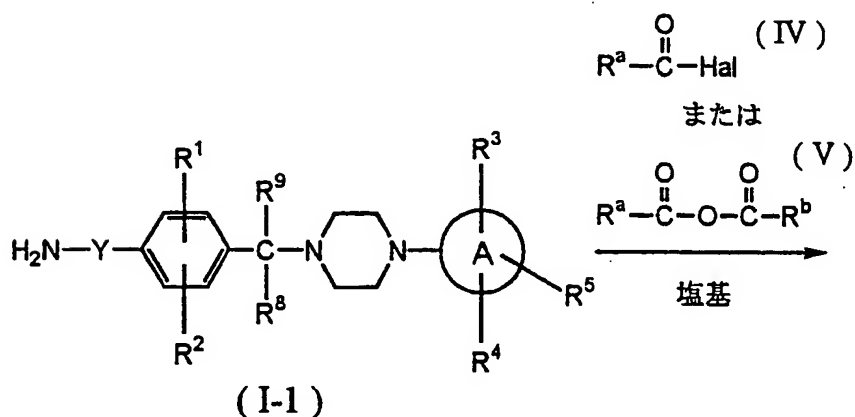
加水分解反応の反応温度は、通常 $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

加水分解反応の反応時間は、通常30分間から2日間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記反応条件により加水分解反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物(I-1)を精製することができる。

以下、化合物(I-1)のアミノ基を修飾する方法(B1法～B8法)について述べる。

(B1法)



(式中、 R^a は1～3個のハロゲン（フッ素、塩素、臭素など）で置換されていてもよい炭素数1～4個のアルキルを示し、 $H a 1$ はハロゲン（塩素、臭素、ヨウ素など）を示し、 R^b は水素または1～3個のハロゲン（フッ素、塩素、臭素など）で置換されていてもよい炭素数1～4個のアルキルを示し、 R^c は水素または1～3個のハロゲン（フッ素、塩素、臭素など）で置換されていてもよい炭素数1～4個のアルキルを示し、他の記号は前記と同義である。)

化合物（I-1）の縮合反応に用いられる塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンがあげられる。

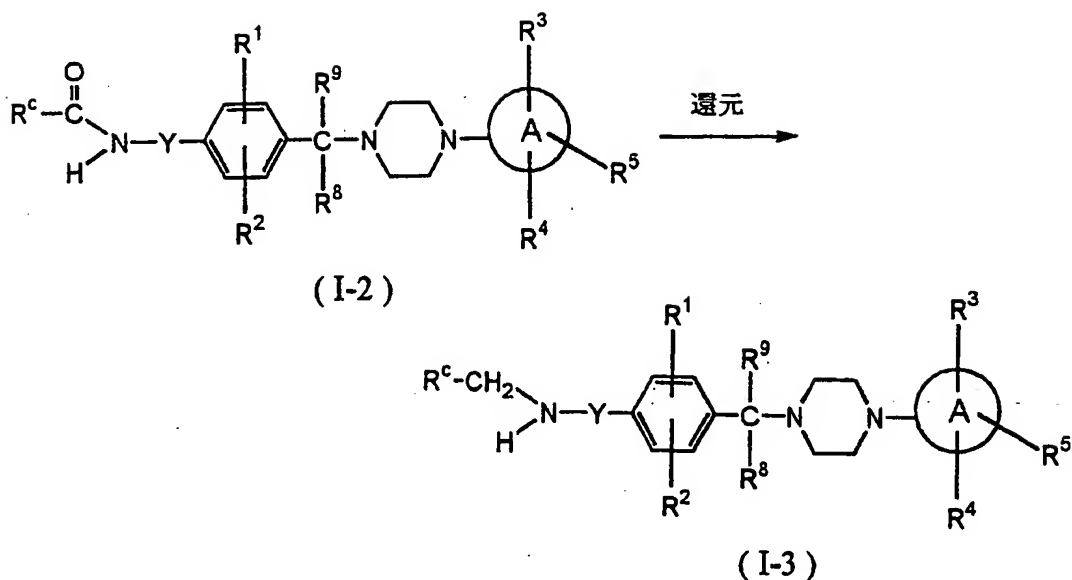
縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ベンゼン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、酢酸エチル、トルエン、キシレン、ヘキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはそれらの混合物があげられる。

縮合反応の反応温度は、通常-20～80℃であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

縮合反応の反応時間は、通常30分間から2日間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記反応条件により縮合反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物（I-2）を精製することができる。

(B2法)



(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物 (I-2) におけるアミド基の還元反応に用いられる還元剤としては、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等の金属還元試薬、ジボランがあげられる。

アミド基の還元反応に用いられる溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、第3級ブチルアルコール、エチレングリコールジメチルエーテルまたはそれらの混合物などがあげられる。

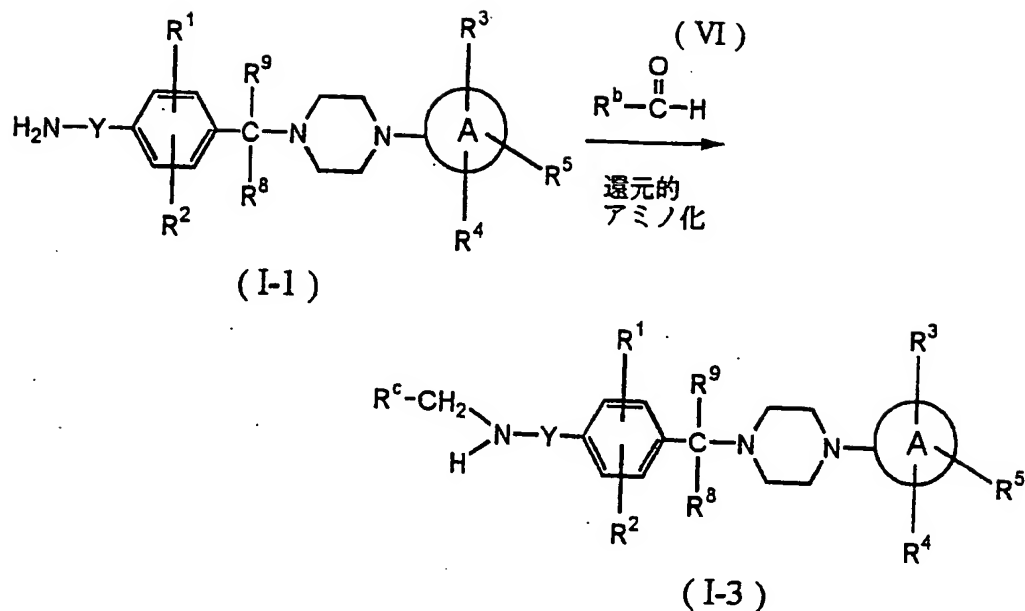
アミド基の還元反応の反応温度は、通常 $-20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

アミド基の還元反応の反応時間は、通常30分から10時間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記反応条件により還元反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物 (I-3) を精製することができる。

(B3法)

化合物 (I-3) は以下の方法により製造することもできる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物 (I-1) の還元的アミノ化反応に用いられる還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウムがあげられ、遷移金属 (例えば、パラジウム-炭素、酸化白金、ラネーニッケル、ロジウム、ルテニウム) を用いた接触還元法も有効である。

還元的アミノ化反応に用いられる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、アセトン、酢酸エチル、酢酸、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはそれらの混合物があげられる。

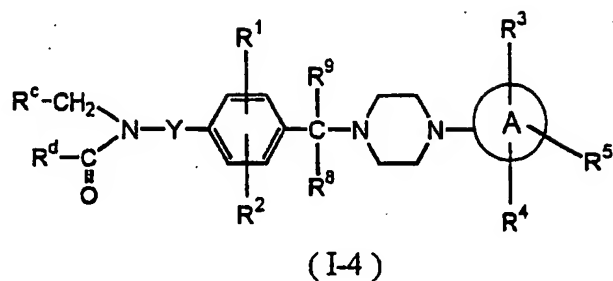
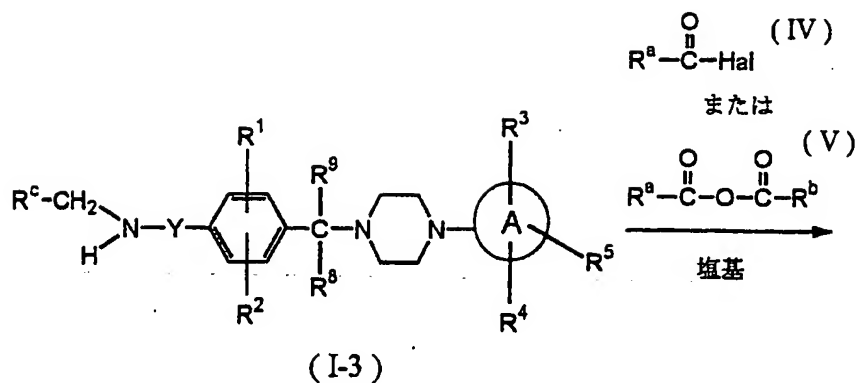
還元的アミノ化反応の反応温度は、通常 $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

還元的アミノ化反応の反応時間は、通常30分間から2日の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記反応条件により還元反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物 (I-3) を

精製することができる。

(B 4 法)

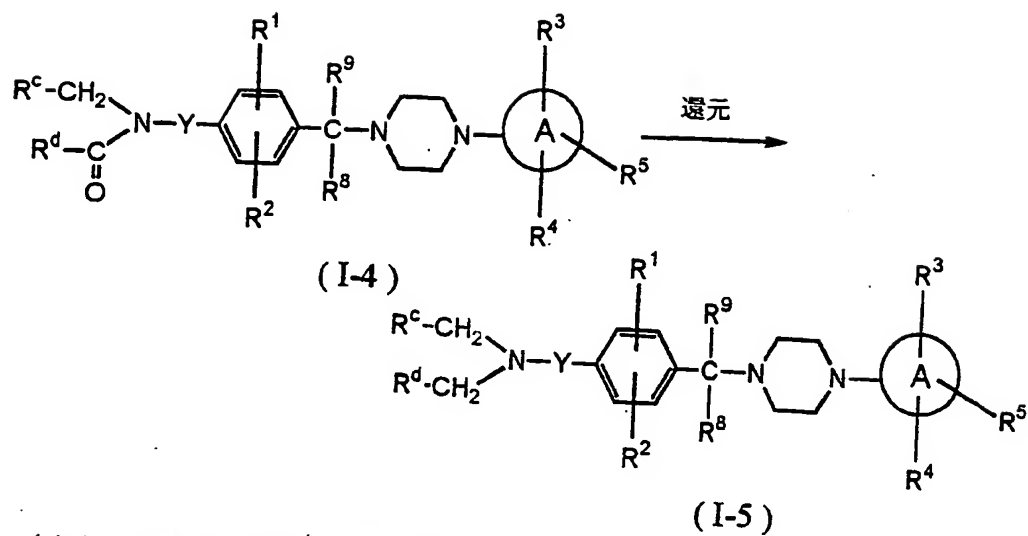


(式中、 R^d は水素あるいは1～3個のハロゲン（フッ素、塩素、臭素など）で置換されていてもよい炭素数1～4個のアルキルを示し、他の記号は前記と同義である。)

アシル化反応の反応条件（試薬、反応溶媒、反応時間）は（B 1 法）と同様である。

上記反応条件によりアシル化反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物（I-4）を精製することができる。

(B 5 法)

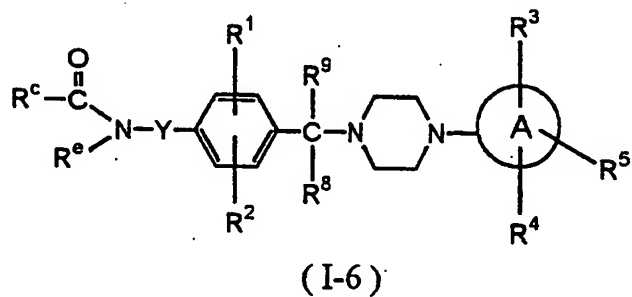
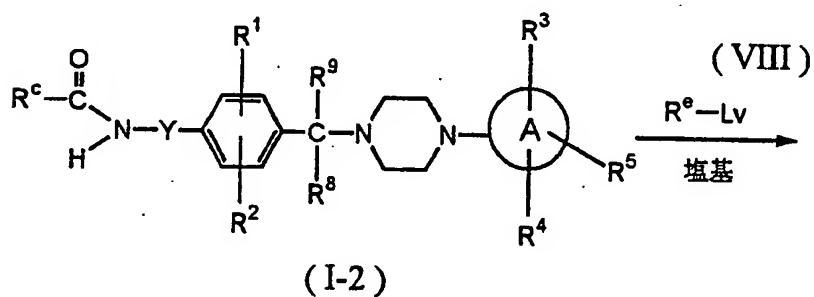


(式中、各記号は前記と同義である。)

還元反応の反応条件（試薬、反応溶媒、反応時間）は（B 2 法）と同様である。

上記反応条件により還元反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物（I-5）を精製することができる。

（B 6 法）



(式中、 R° は1～3個のハロゲン(フッ素、塩素、臭素など)で置換されていてもよい炭素数1～4個のアルキルを示し、他の記号は前記と同義である。)なお、本反応ではアシル部($R^\circ-C=O$)はトリフルオロアセチル基などの電子吸引性基が好ましい。

化合物(I-2)の縮合反応に用いられる塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウム、フェニルリチウム、リチウムヘキサメチルジシラザン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エンがあげられる。

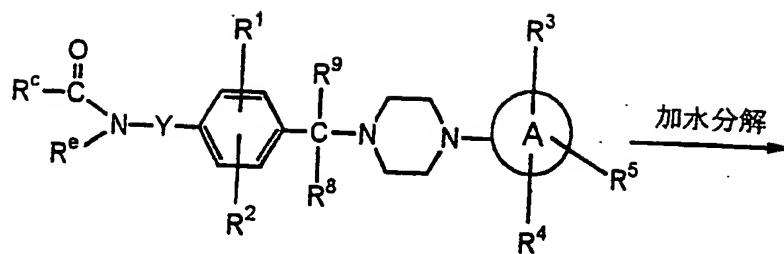
縮合反応に用いられる溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはそれらの混合物があげられる。

縮合反応の反応温度は、通常-80～150℃であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

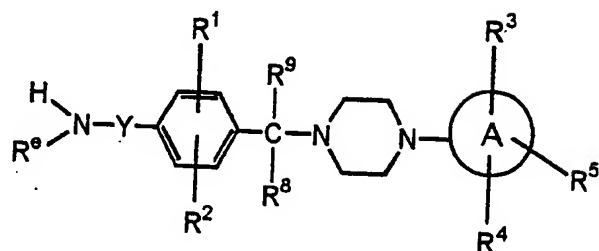
縮合反応の反応時間は、通常30分から2日間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記反応条件により縮合反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物(I-6)を精製することができる。

(B7法)



(I-6)



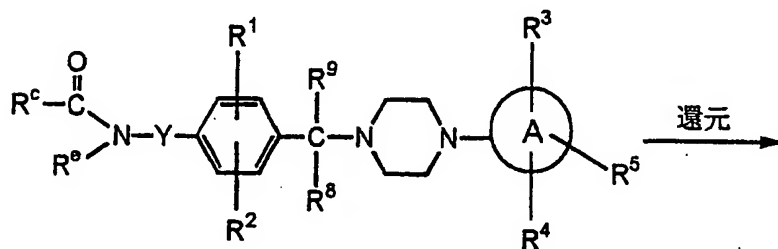
(I-7)

(式中、各記号は前記と同義である。)

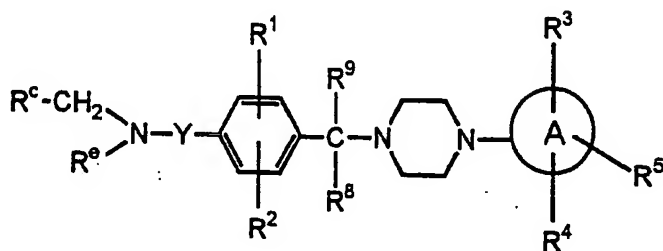
加水分解反応は、(B法)と同様の反応条件により行う。

上記反応条件により加水分解反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物(I-7)を精製することができる。

(B8法)



(I-6)



(I-5a)

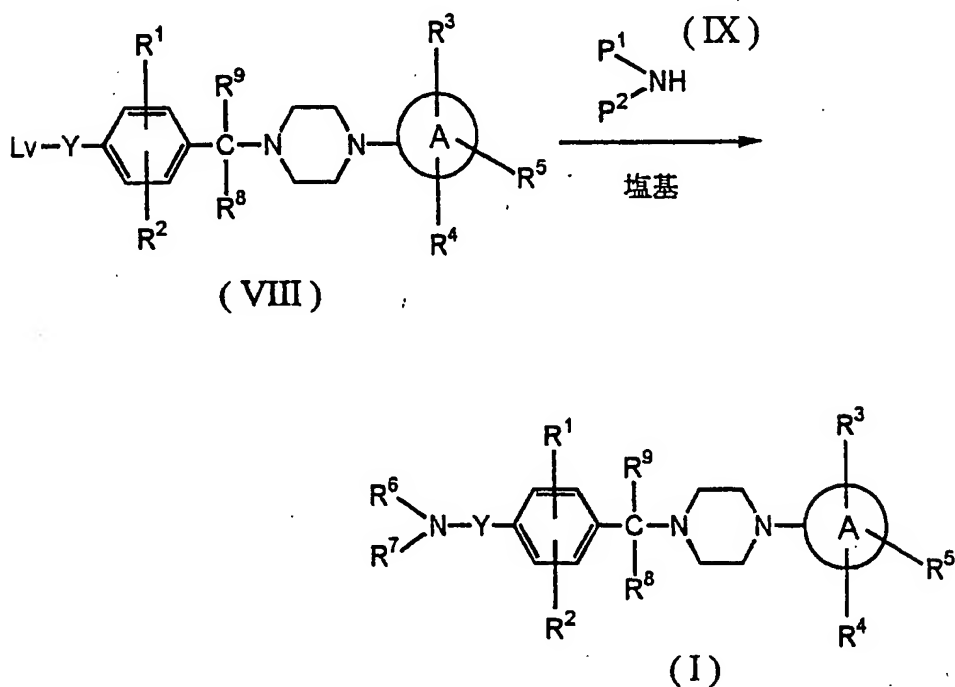
(式中、各記号は前記と同義である。)

還元反応は (B 2 法) と同様の反応条件により行う。

上記反応条件により還元反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物 (I-5 a) を精製することができる。

(C 法)

化合物 (I) は以下の方法により製造することもできる。



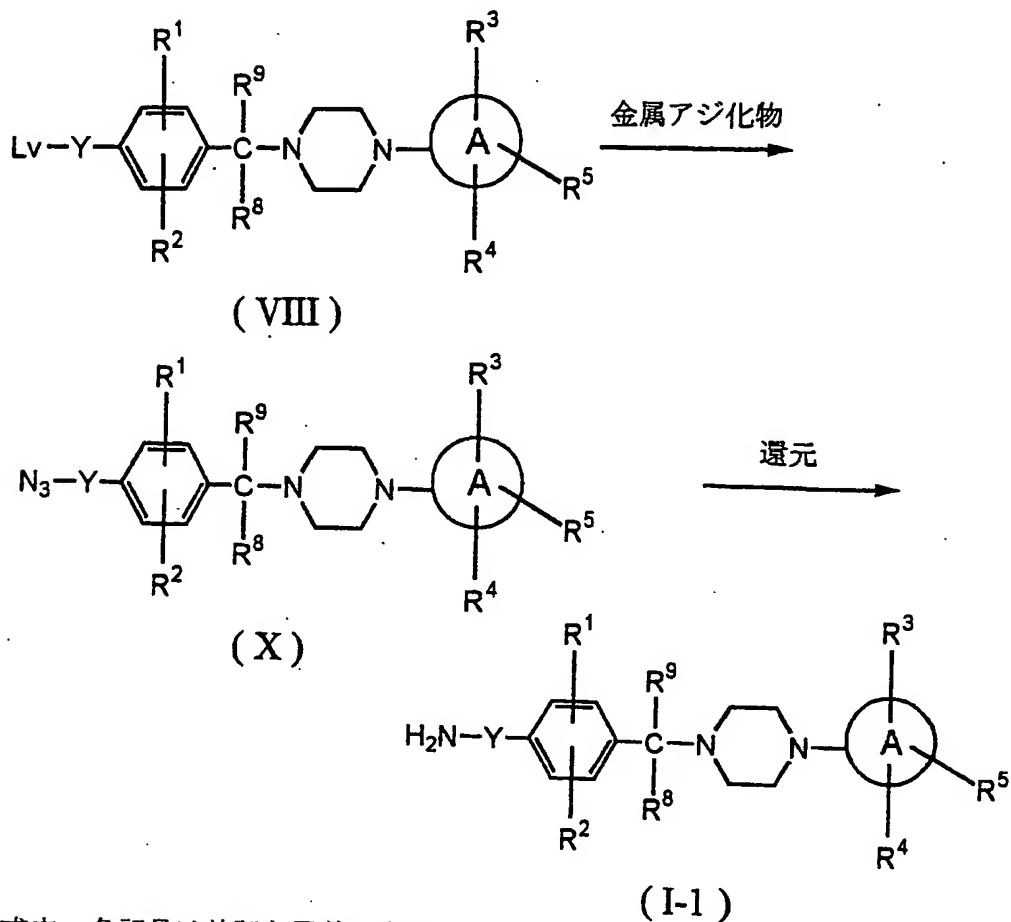
(式中、各記号は前記と同義である。)

縮合反応の反応条件 (塩基、反応溶媒、反応時間) は (A 法) における縮合反応と同様である。

上記反応条件により縮合反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物 (I) を精製することができる。

(D法)

化合物 (I-1) は以下の方法により製造することもできる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物 (VIII) のアジド化反応に用いられる金属アジ化物は、ナトリウムアジド、リチウムアジドなどがあげられる。

アジド化反応に用いられる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、アセトン、酢酸エチル、酢酸、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはそれらの混合物があげられる。

アジド化反応の反応温度は、通常0～150℃であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

アジド化反応の反応時間は、通常30分から2日の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

化合物(X)におけるアジド基の還元反応に用いられる還元剤としては、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等の金属還元試薬、ジボラン、トリフェニルホスフィンがあげられ、遷移金属(例えば、パラジウム-炭素、酸化白金、ラネーニッケル、ロジウム、ルテニウム)を用いた接触還元法も有効である。

アジド基の還元反応に用いられる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、アセトン、酢酸エチル、酢酸、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはそれらの混合物があげられる。

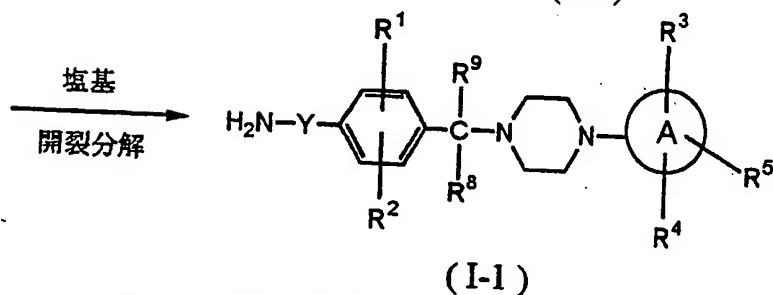
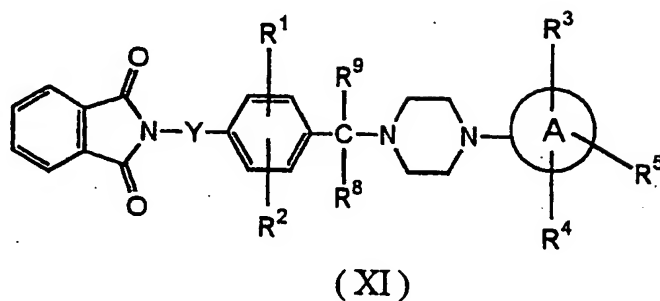
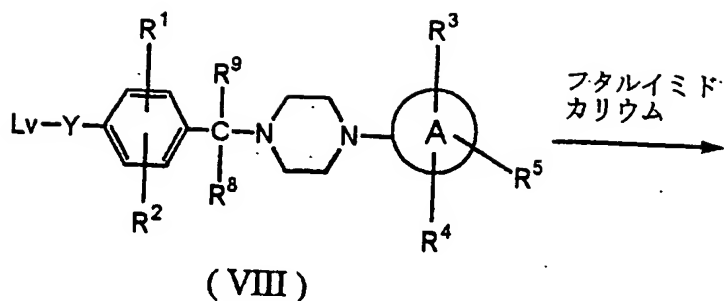
アジド基の還元反応の反応温度は、通常-20~150℃であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

アジド基の還元反応の反応時間は、通常30分から2日の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記した各反応条件によりそれぞれ反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により、各工程の合成中間体および目的物を精製することができる。

(E法)

化合物(I-1)は以下の方法により製造することもできる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物 (VIII) の縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、アセトン、酢酸エチル、酢酸、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはそれらの混合物があげられる。

縮合反応の反応温度は、通常 $0 \sim 150^\circ\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

縮合反応の反応時間は、通常30分間から2日の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

化合物 (XI) の開裂分解反応に用いられる塩基としては、例えばヒドラジ

ン水和物、メチルヒドラジン、フェニルヒドラジン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムまたは水酸化リチウムがあげられる。

開裂分解反応に用いられる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはそれらの混合物があげられる。

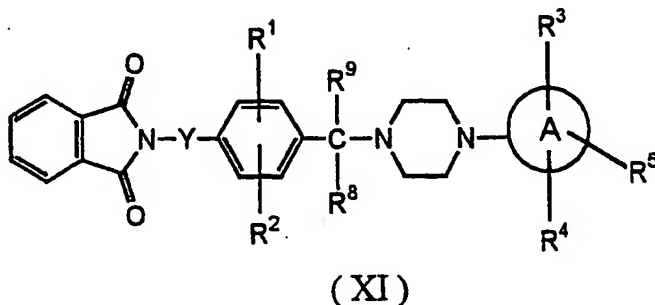
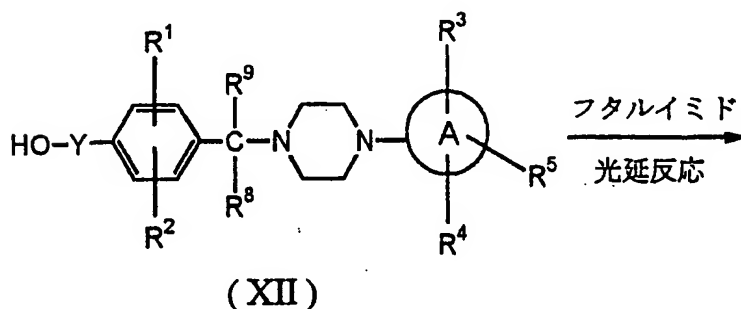
開裂分解反応の反応温度は、通常0～150℃であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

開裂分解反応の反応時間は、通常30分間から2日の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記した各反応条件によりそれぞれ反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により、各工程の合成中間体化合物および目的物を精製することができる。

(F法)

化合物(XI)は以下の方法により製造することもできる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

光延反応に用いられる試薬としては、ジアルキルアゾジカルボキシレート(こ
こでのアルキルとは、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル
などの低級アルキルをいう) およびトリフェニルホスフィンがあげられる。

光延反応に用いられる溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、1-
プロパノール、2-プロパノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフ
ラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、
アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはそれらの混合
物があげられる。

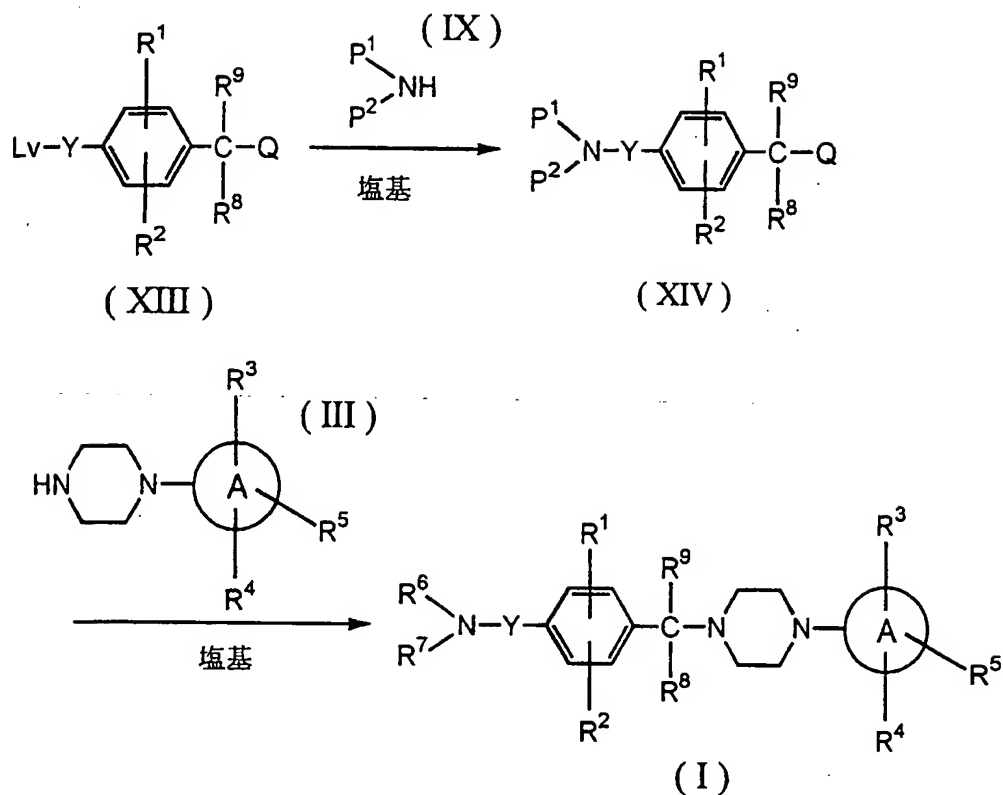
光延反応の反応温度は、通常-80~100℃であり、必要に応じてこれ以
上またはこれ以下の温度を選択することができる。

光延反応の反応時間は、通常30分間から2日の範囲であるが、必要に応じ
てこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記反応条件により光延反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去
した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、
クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物(XI)を精
製することができる。

(G法)

化合物(I)は以下の方法により製造することもできる。



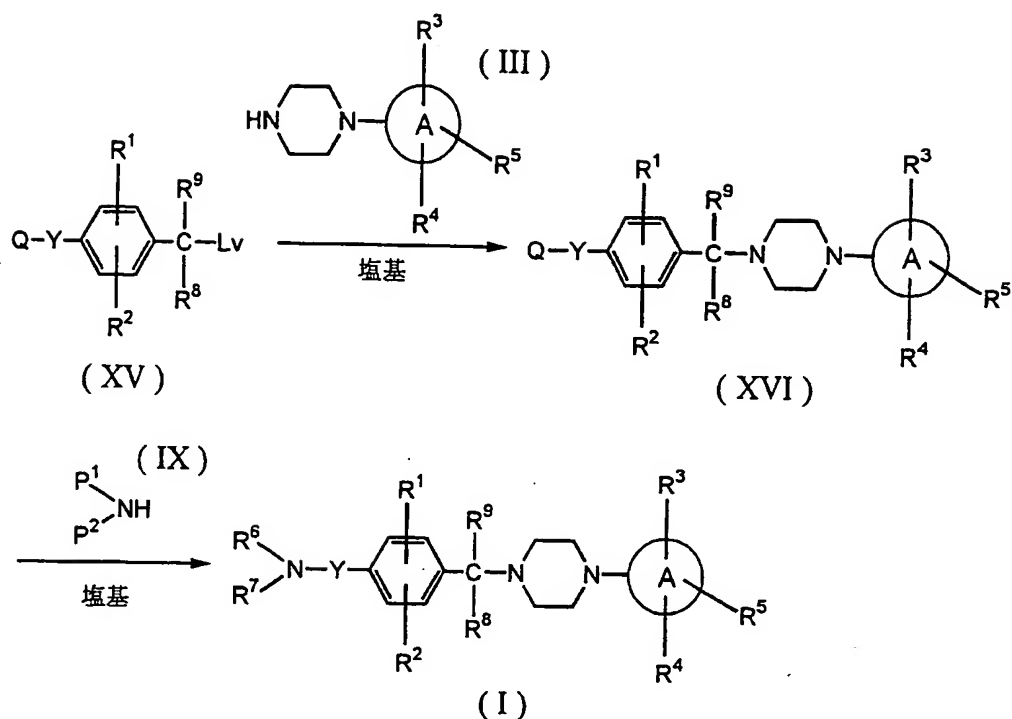
(式中、Qは前述の脱離基Lv及びその前駆体(有機合成化学の分野において公知の方法により容易にLvに変換することができる水酸基または適当な保護基で保護された水酸基)を示し、他の記号は前記と同義である。)

化合物(XIII)と化合物(IX)の縮合反応における反応条件は(C法)、(D法)、(E法)に記載された条件と同様である。得られた化合物(XIV)の基Qを必要に応じて有機合成化学の分野における公知の方法により脱離基Lvに変換した後、化合物(III)と(A法)と同様に縮合反応を行い、さらに必要に応じて保護基の除去を行うことにより化合物(I)を製造することができる。

上記した各反応条件によりそれぞれ反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により、各工程の合成中間体化合物および目的物を精製することができる。

(H法)

化合物 (I) は以下の方法により製造することもできる。



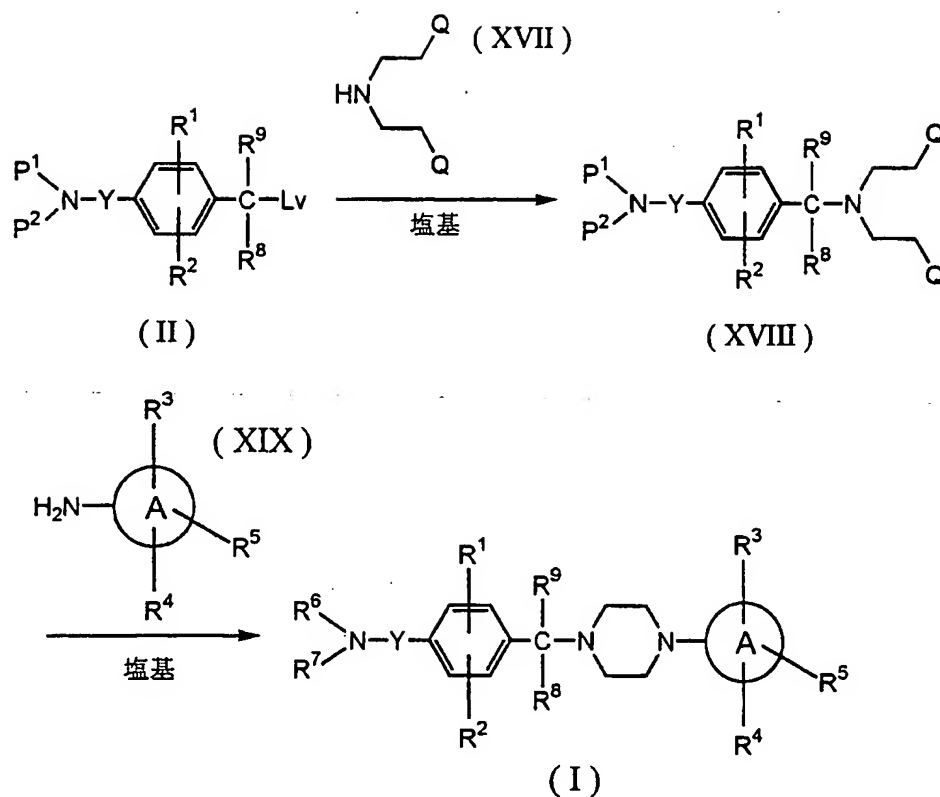
(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物 (XV) と化合物 (III) の縮合反応における反応条件は (A法) に記載された条件と同様である。得られた化合物 (XVI) の基 Q を必要に応じて有機合成化学の分野における公知の方法により脱離基 Lv に変換した後、化合物 (IX) と (C法)、(D法) および (E法) と同様に縮合反応を行い、さらに必要に応じて保護基の除去を行うことにより化合物 (I) を製造することができる。

上記した各反応条件によりそれぞれ反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により各工程の合成中間体化合物および目的物を精製することができる。

(I 法)

化合物 (I) は以下の方法により製造することもできる。



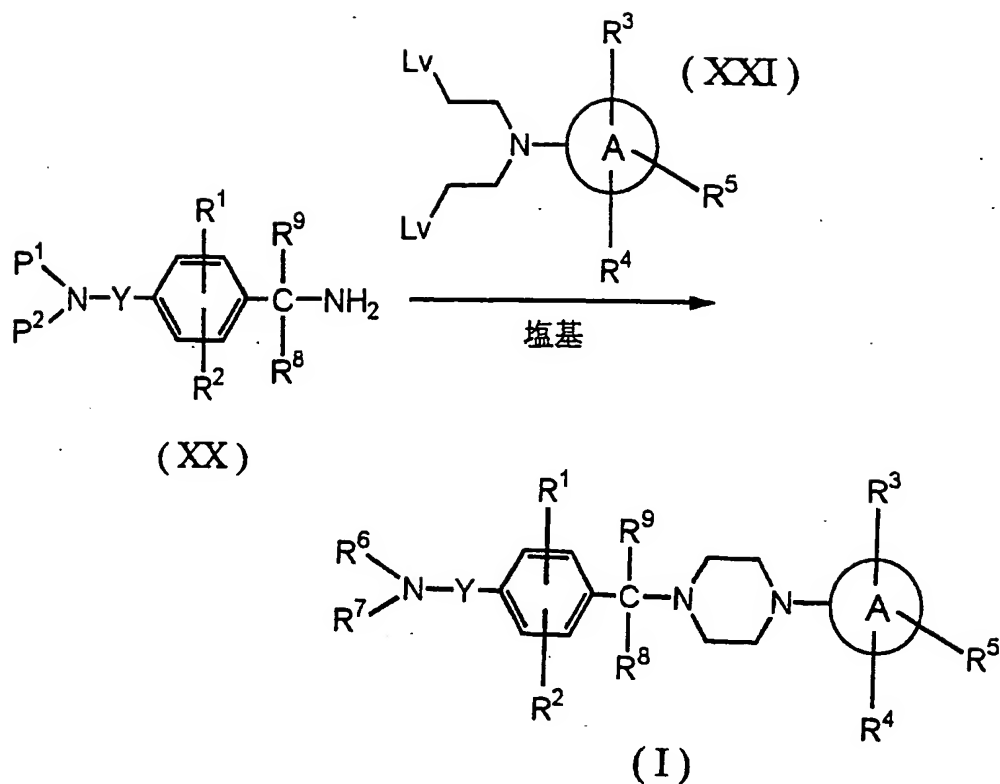
(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物 (I I) と化合物 (X V I I) の縮合反応の条件 (塩基、反応溶媒、反応時間) は (A 法) に記載された条件と同様である。得られた化合物 (X V I I I) の基 Q を必要に応じて有機合成化学の分野における公知の方法により脱離基 L v に変換した後、化合物 (X I X) と (A 法) と同様に縮合反応を行い、さらに必要に応じて保護基を除去することにより化合物 (I) を製造することができる。

上記した各反応条件によりそれぞれ反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により、各工程の合成中間体化合物および目的物を精製することができる。

(J 法)

化合物 (I) は以下の方法により製造することもできる。

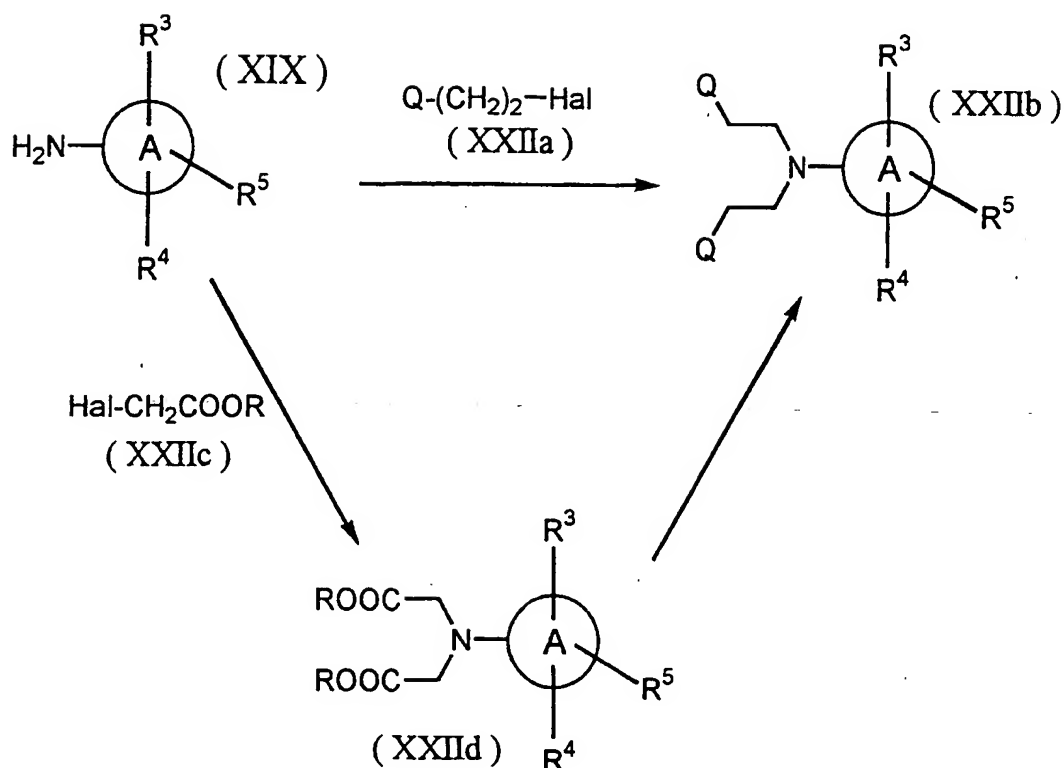


(式中、各記号は前記と同義である。)

本法における縮合反応の条件（塩基、反応溶媒、反応時間）は（A法）に記載された条件と同様である。

上記反応条件により縮合反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物（I）を精製することができる。

なお、化合物（XXI）は化合物（XIX）と化合物（XXIIa）



(式中、Q、Hal、Rは前記と同義である。)を(A法)と同様に縮合反応させ、化合物(XXIIb)(式中の記号は前記と同義である。)とした後、化合物(XXIIb)の基Qを必要に応じて有機合成化学の分野における公知の方法により脱離基Lvに変換することにより製造することができる。また、化合物(XXIIb)は化合物(XIX)と化合物(XXIIc)(式中、Rは炭素数1~4個の低級アルキルを示し、Halは前記と同義である。)を(A法)と同様に縮合反応させ、化合物(XXIIId)(式中の記号は前記と同義である。)とした後、有機合成化学の分野における公知の方法で変換することにより製造することができる。

縮合反応の条件(塩基、反応溶媒、反応時間)は(A法)に記載された条件と同様である。

化合物(XXIIId)におけるエステル基の還元反応に用いられる還元剤としては、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素

化ホウ素リチウム等の金属還元試薬、ジボランがあげられる。

エステル基の還元反応に用いられる溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、第3級ブチルアルコール、エチレングリコールジメチルエーテルまたはそれらの混合物などがあげられる。

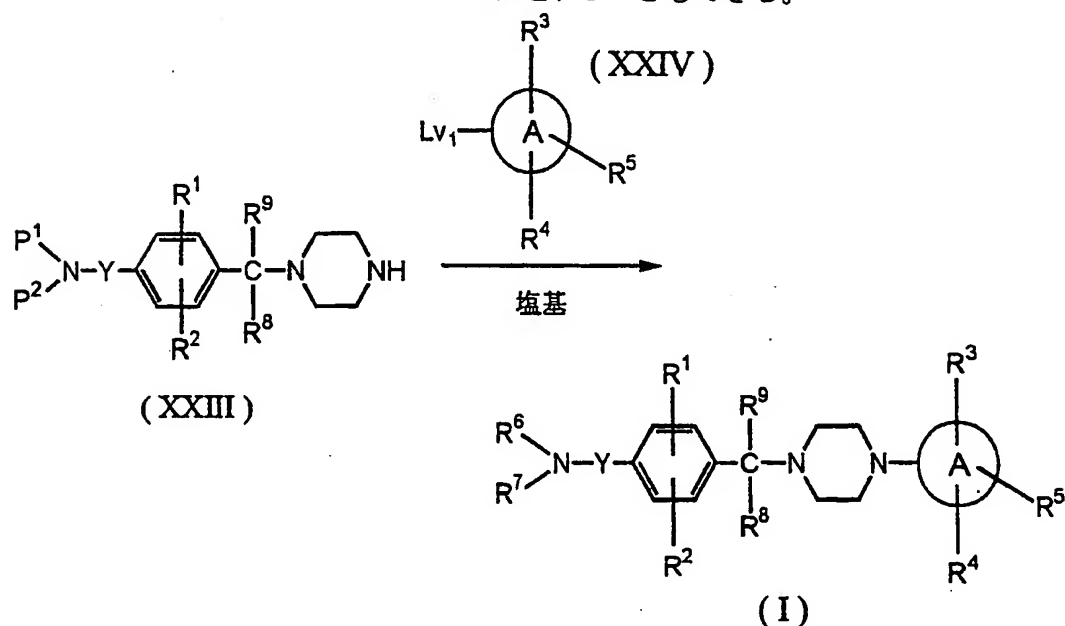
エステル基の還元反応の反応温度は、通常 $-20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

エステル基の還元反応の反応時間は、通常30分間から10時間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記反応条件により還元反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物(XXIIb)を精製することができる。

(K法)

化合物(I)は以下の方法により製造することもできる。



(式中、 Lv_1 は芳香族求核置換反応において汎用される脱離基、例えばハロゲン(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、ニトロ、p-トルエンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、ベンゼンス

ルフェニル、ベンゼンスルホニル、アジド、アリアルオキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アミノを示し、他の記号は前記と同義である。)

化合物 (XXIII) の芳香族求核置換反応に用いられる溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ベンゼン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、トルエン、キシレン、ヘキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルまたはそれらの混合物があげられる。芳香族求核置換反応では必要に応じて、銅粉、酸化銅等の触媒を添加することができる。

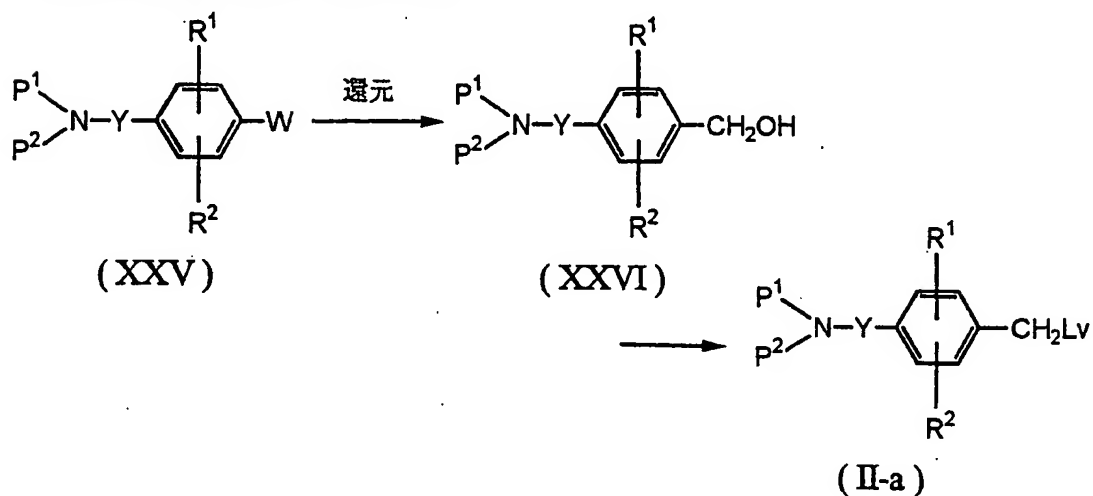
芳香族求核置換反応の反応温度は、通常0～150℃であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

芳香族求核置換反応の反応時間は、通常30分から2日間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記反応条件により芳香族求核置換反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物 (I) を精製することができる。

(L法)

化合物 (II) において、R⁸およびR⁹が共に水素である化合物は以下の方法により製造することができる。



(式中、Wは有機合成化学の分野において基本的な且つ汎用される手法により相互に容易に変換可能なカルボン酸誘導体、例えば、カルボン酸、カルボン酸エステル (COOR ; Rは炭素数1～4個の低級アルキル)、カルボキサミド、カルボニトリルを示し、他の記号は前記と同義である。)

化合物 (XXV) は必要に応じて有機合成化学の分野における公知の方法によりエステル基に変換した後、還元反応を行う。

エステル基の還元反応に用いられる還元剤としては、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等の金属還元試薬、ジボランがあげられる。

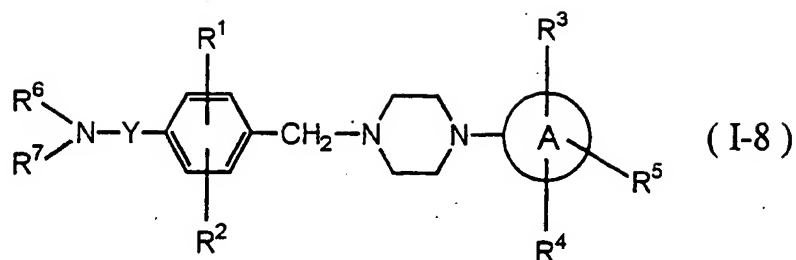
エステル基の還元反応に用いられる溶媒としては、例えば水、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、第3級ブチルアルコール、エチレングリコールジメチルエーテルまたはそれらの混合物などがあげられる。

エステル基の還元反応の反応温度は、通常 $-20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

エステル基の還元反応の反応時間は、通常30分間から10時間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記反応条件により還元反応を行い、さらに有機合成化学の分野における公知の方法により化合物 (XXVI) の水酸基を基Lvに変換した後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物 (III-a) を精製することができる。

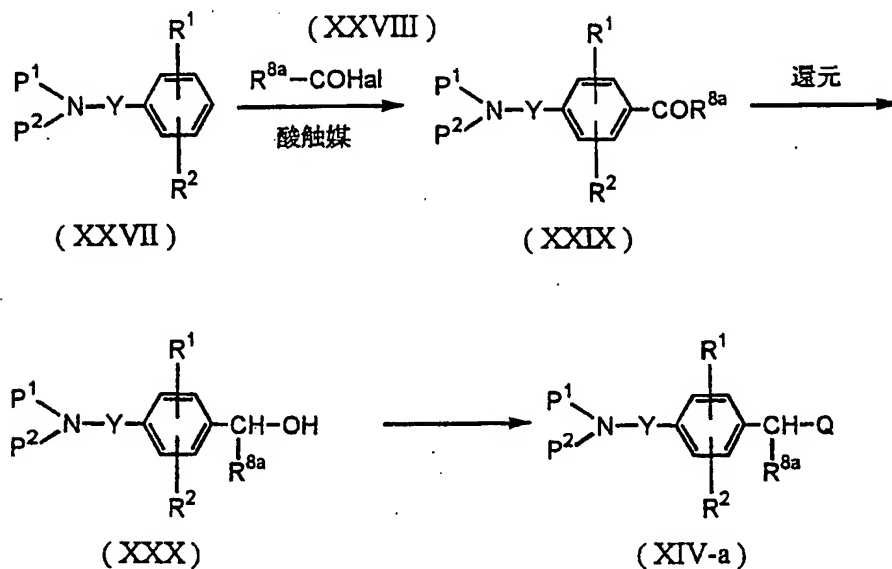
さらに、化合物 (III-a) と化合物 (III) を (A法) と同様に縮合反応に付し、さらに必要に応じて保護基の除去を行うことにより、化合物 (I) において R^8 および R^9 が共に水素の化合物、すなわち化合物 (I-8)



(式中、各記号は前記と同義である。)を製造することができる。

(M法)

化合物(XIV)において、 R^8 が低級アルキル、 R^9 が水素により表される化合物は以下の方法により製造することができる。



(式中、 R^{8a} は低級アルキルを示し、他の記号は前記と同義である。)

化合物(XXVII)のフリーデル・クラフツ反応に用いられる酸触媒としては、例えば塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、塩化チタン、硫酸、塩化亜鉛、塩化鉄、フッ化水素、リン酸があげられる。

フリーデル・クラフツ反応に用いられる溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、ジクロロエタン、

クロロホルム、エチレングリコールジメチルエーテル、アセトニトリル、ニトロメタン、二硫化炭素またはそれらの混合物があげられる。また、必要に応じて無溶媒で行ってもよい。

フリーデル・クラフツ反応の反応温度は、通常 $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

フリーデル・クラフツ反応の還元反応の反応時間は、通常30分から24時間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

化合物(X X I X)におけるカルボニル基の還元反応に用いられる還元剤としては、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等の金属還元試薬、ジボランがあげられる。

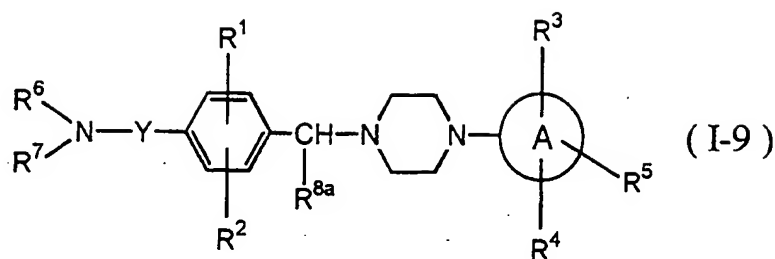
カルボニル基の還元反応に用いられる溶媒としては、例えば水、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、第3級ブチルアルコール、エチレングリコールジメチルエーテルまたはそれらの混合物などがあげられる。

カルボニル基の還元反応の反応温度は、通常 $-20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

カルボニル基の還元反応の反応時間は、通常30分から10時間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

得られた化合物(X X X)を有機合成化学の分野における公知の方法により基Qに変換して化合物(X I V-a)を製造することができる。

さらに、化合物(X I V-a)の基Qを必要に応じて有機合成化学の分野における公知の方法により基L vに変換した後、化合物(I I I)と(A法)と同様に縮合反応に付し、さらに必要に応じて保護基の除去を行うことにより、化合物(I)においてR⁹が水素の化合物、すなわち、化合物(I-9)

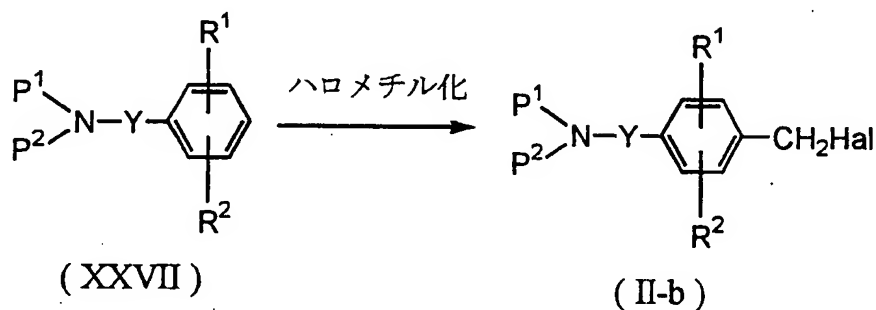


(式中、各記号は前記と同義である。)を製造することができる。

上記した各反応条件によりそれぞれ反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により、各工程の合成中間体化合物および目的物を精製することができる。

(N法)

化合物 (I I) において、 R^8 および R^9 が共に水素であり、 L_v が特にハロゲンである化合物は以下の方法により製造することができる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物 (XXVII) のハロメチル化反応に用いられる試薬としては、例えばホルムアルデヒドおよび塩化水素、ホルムアルデヒドおよび臭化水素、ホルムアルデヒドおよびヨウ化水素、クロロメチルメチルエーテル、ビス(クロロメチル)エーテル、メトキシアセチルクロリド、1-クロロ-4-(クロロメトキシ)ブタンがあげられる。

ハロメチル化反応に用いられる触媒としては、例えば塩化亜鉛、塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、塩化チタン、塩化鉄があげられる。

ハロメチル化反応に用いられる溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、エチレングリコールジメチルエーテル、アセトニトリル、ニトロメタン、二硫化炭素またはそれらの混合物があげられる。

ハロメチル化反応の反応温度は、通常 $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

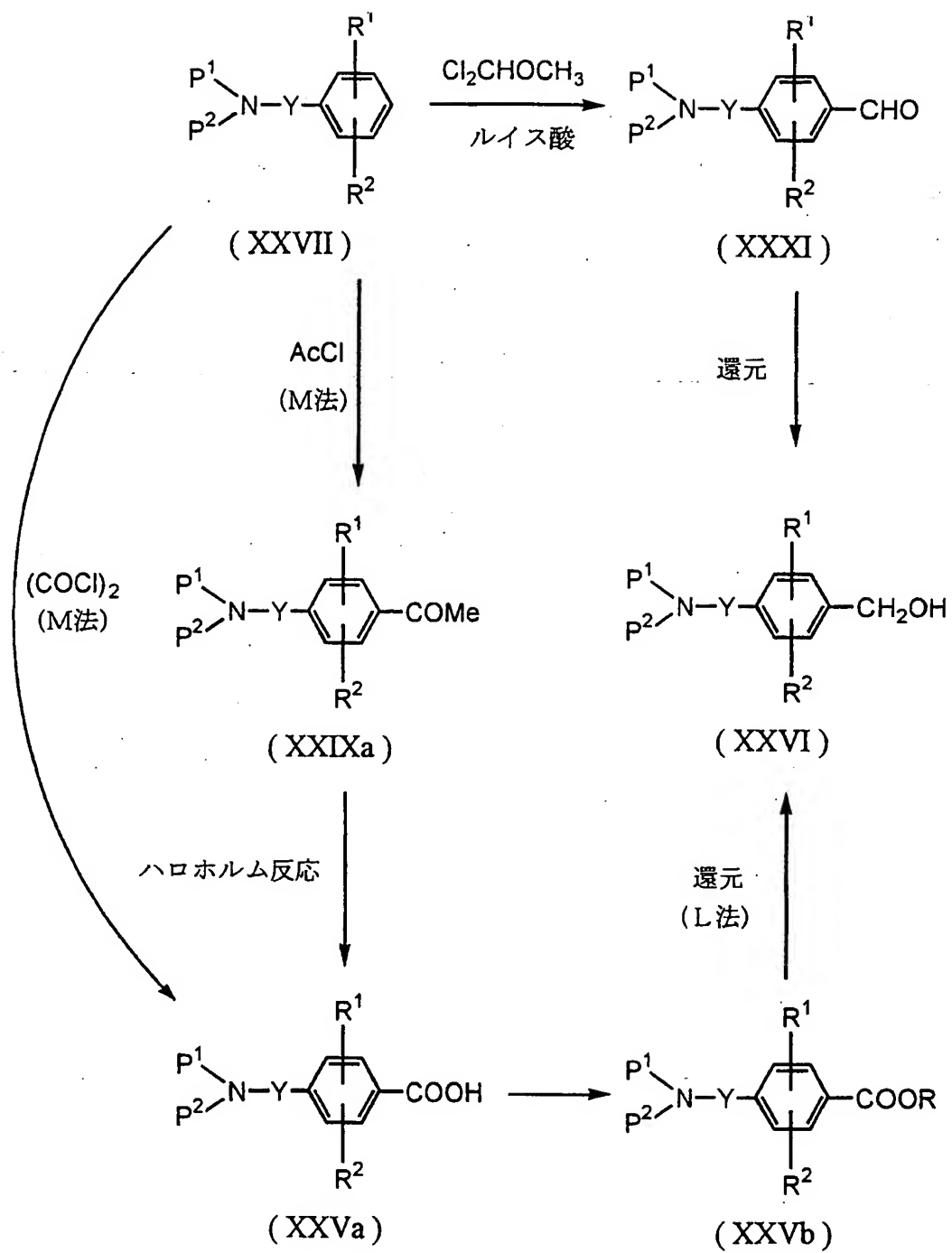
ハロメチル化反応の反応時間は、通常30分から24時間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記反応条件によりハロメチル化反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物(I I - b)を精製することができる。

さらに、化合物(I I - b)と化合物(I I I)を(A法)と同様に縮合反応を行うことにより、化合物(I - 8)を製造することができる。

(O法)

化合物(X X V I)は以下の方法でも製造することができる。



ジクロロメチルメチルエーテルとの反応に用いられるルイス酸としては、たとえば、塩化アルミニウム、四塩化チタン、四塩化スズ、塩化アンチモン(V)、塩化鉄(III)、三フッ化ホウ素、塩化ビスマス(III)、塩化亜鉛、塩化水銀(II)等があげられる。

ジクロロメチルメチルエーテルとの反応に用いられる有機溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、アセトニトリル、ニトロメタン、二硫化炭素などがあげられる。また、必要に応じて無溶媒で行ってもよい。

ジクロロメチルメチルエーテルとの反応の反応温度は通常、 $-50 \sim 50^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

ジクロロメチルメチルエーテルとの反応の反応時間は通常、30分～24時間であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

化合物(XXXI)におけるホルミル基の還元反応に用いられる還元剤としては、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等の金属還元試薬、ジボランがあげられる。

ホルミル基の還元反応に用いられる溶媒としては、例えば水、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、第3級ブチルアルコール、エチレングリコールジメチルエーテルまたはそれらの混合物などがあげられる。

ホルミル基の還元反応の反応温度は、通常 $-20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

ホルミル基の還元反応の反応時間は、通常30分間から10時間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

化合物(XXVI)は、次のようにハロホルム反応を鍵反応にして製造することができる。

化合物(XXVII)のアセチルクロリドによるアシル化は(M法)に記載された反応条件と同様に行われる。

化合物 (X X I X a) のハロホルム反応に用いられる試薬としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基及び、臭素、塩素、次亜塩素酸ナトリウム (カリウム)、次亜臭素酸ナトリウム (カリウム) などのハロゲン化剤があげられる。

ハロホルム反応に用いられる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはそれらの混合物などがあげられる。

ハロホルム反応の反応温度は、通常 -20 ~ 100℃であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

ハロホルム反応の反応時間は、通常30分から24時間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

化合物 (X X V a) から化合物 (X X V b) を経由して、化合物 (X X V I) への変換反応は (L法) に記載された反応条件と同様に行われる。

なお、化合物 (X X V a) は直接化合物 (X X V I I) からオキザリルクロリドを用いてフリーデル・クラフツ反応を行うことによっても製造することができる。オキザリルクロリドを用いるフリーデル・クラフツ反応は (M法) に記載された反応条件と同様に行われる。

上記した各反応条件によりそれぞれ反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により各工程の合成中間体化合物および目的物を精製することができる。

なお、化合物 (X X X I) は有機合成化学の分野で汎用される公知のフリーデルクラフツ型反応、例えばガッターマン-コッホ (G a t t e r m a n n - K o c h) 法、ガッターマン (G a t t e r m a n n) 法、ビルスマイヤー (V i l s m e i e r) 法、ダフ (D u f f) 法を用いて化合物 (X X V I I) から製造することができる。

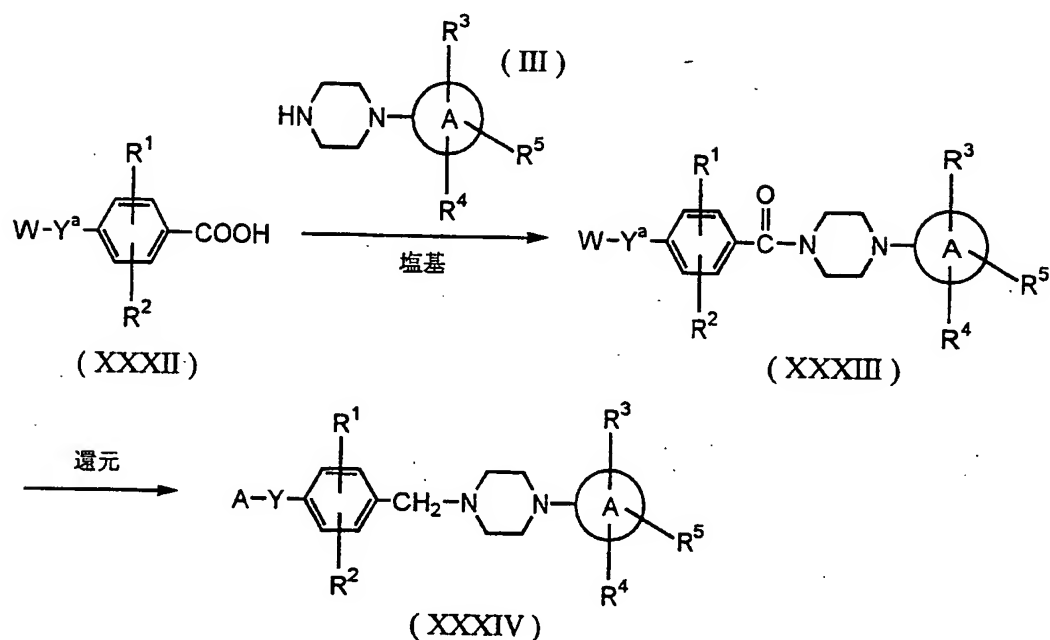
(P法)

化合物 (X I V)、化合物 (I I - a)、化合物 (X V) は例えば (D法)、(E法)、(F法) に示されたアミノ基の導入反応を用いて、化合物 (X X)

に変換することができる。

(Q法)

化合物 (I-1) あるいは化合物 (X I I) における R^8 および R^9 が共に水素の化合物は、以下の方法により製造することができる。



(式中、 Y^a は単結合及び前に定義された Y よりも炭素数が一つ少ないアルキルを示し、 A はヒドロキシまたはアミノを示し、他の記号は前記と同義である。)

化合物 (XXX I I) と化合物 (I I I) の縮合反応としては、例えば有機合成化学の分野において汎用される 1) 酸クロリド法、または 2) 混合酸無水物法が特に有効である。

酸クロリド法に用いられる試薬としては、例えばチオニルクロリド、オキザリルクロリドがあげられる。

酸クロリド法に用いられる溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ベンゼン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、トルエン、キシレン、ヘキサンがあげられる。

酸クロリド法の反応温度は、通常0～80℃であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

酸クロリド法の反応時間は、通常30分間から2日間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

混合酸無水物法に用いられる試薬としては、例えばクロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソプロピル、クロロ炭酸イソブチル、クロロ炭酸フェニルがあげられる。

混合酸無水物法に用いられる塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドがあげられる。

混合酸無水物法に用いられる溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ベンゼン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、トルエン、キシレン、ヘキサンがあげられる。

混合酸無水物法の反応温度は、通常-80～20℃であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

混合酸無水物法の反応時間は、通常30分間から2日間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

化合物(XXXIII)における還元反応に用いられる還元剤としては、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等の金属還元試薬、ジボランがあげられる。

還元反応に用いられる溶媒としては、例えば水、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、第3級ブチルアルコール、エチレングリコールジメチルエーテルまたはそれらの混合物などがあげられる。

還元反応の反応温度は、通常-20～80℃であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

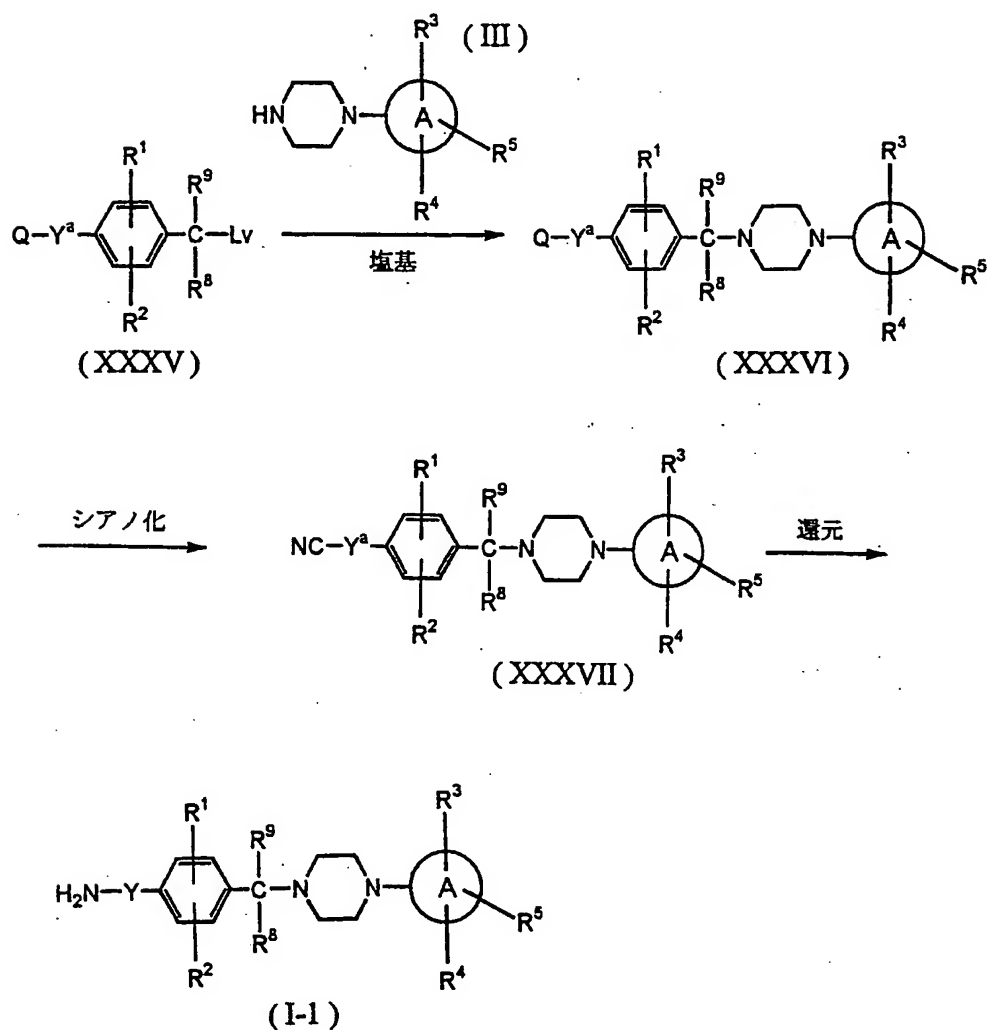
還元反応の反応時間は、通常30分間から10時間の範囲であるが、必要に

応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記した各反応条件によりそれぞれ反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により、各工程の合成中間体化合物および目的物を精製することができる。

(R法)

化合物(I-1)は以下の方法でも製造することができる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物 (XXXV) と化合物 (III) の縮合反応は (A 法) に記載された反応条件と同様に行われる。

化合物 (XXXVI) の基 Q は必要に応じて有機合成化学の分野における公知の方法により脱離基 Lv に変換してシアノ化反応に付すことができる。

シアノ化反応に用いられる試薬としては、例えば青酸ナトリウム、青酸カリウムがあげられる。

シアノ化反応に用いられる溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはそれらの混合物があげられる。

シアノ化反応の反応温度は、通常 0 ~ 150℃ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

シアノ化反応の反応時間は、通常 30 分から 2 日間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

化合物 (XXXVII) におけるシアノ基の還元反応に用いられる還元剤としては、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等の金属還元試薬、ジボランがあげられる。

シアノ基の還元反応に用いられる溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、第3級ブチルアルコール、エチレングリコールジメチルエーテルまたはそれらの混合物などがあげられる。

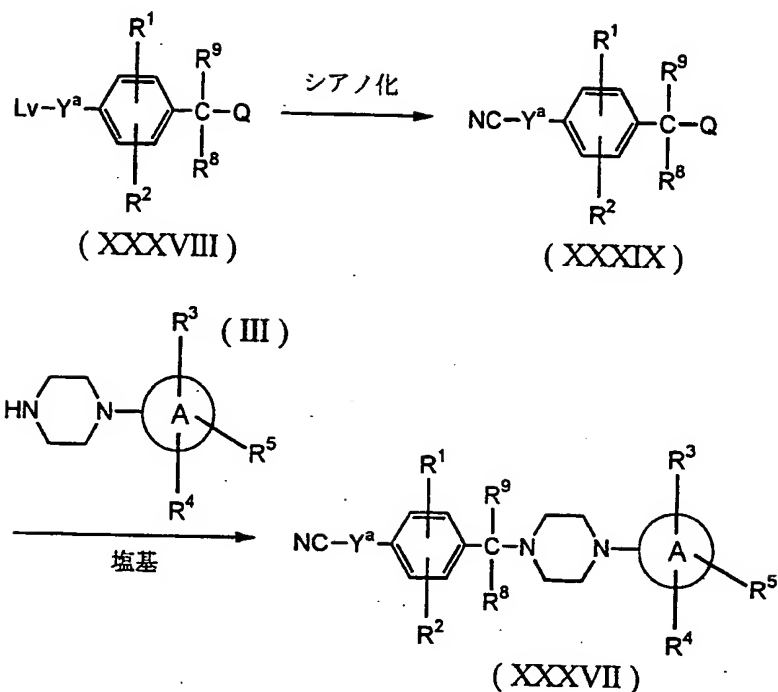
シアノ基の還元反応の反応温度は、通常 -20 ~ 80℃ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

シアノ基の還元反応の反応時間は、通常 30 分から 10 時間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記した各反応条件によりそれぞれ反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により、各工程の合成中間体化合物および目的物を精製することができる。

(S法)

化合物 (XXXVI) は以下のように製造することもできる。



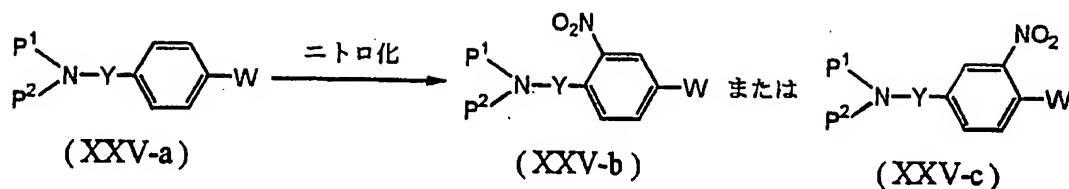
(式中、各記号は前記と同義である。)

本法におけるシアノ化反応の条件は (R法) と同様であり、縮合反応の条件は (A法) と同様である。

上記した各反応条件によりシアノ化反応及び縮合反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により各工程の合成中間体化合物および目的物を精製することができる。

(T法)

化合物 (XXV) のうち、 R^1 が水素、 R^2 がニトロである化合物は以下の方法により製造することができる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

なお、当該ニトロ化反応では化合物 (XXV-b) が主に製造される。

ニトロ化反応に用いられる試薬としては、例えば硝酸、混酸、硝酸アセチル、五酸化二窒素、ニトロニウム塩があげられる。

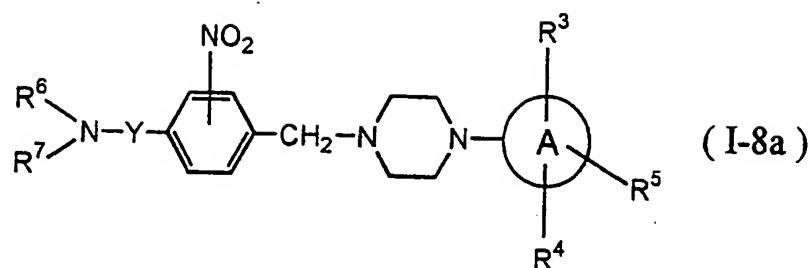
ニトロ化反応に用いられる溶媒としては、例えば水、酢酸、無水酢酸、濃硫酸、クロロホルム、ジクロロメタン、二硫化炭素、ジクロロエタン、またはそれらの混合物があげられるが、無溶媒で行うこともできる。

ニトロ化反応の反応温度は、通常 $-20 \sim 80^\circ\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

ニトロ化反応の反応時間は、通常 30 分から 10 時間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記反応条件によりニトロ化反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物 (XXV-b)、化合物 (XXV-c) を精製することができる。

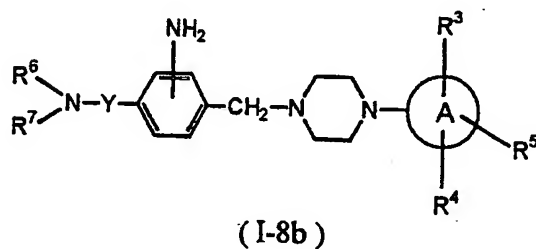
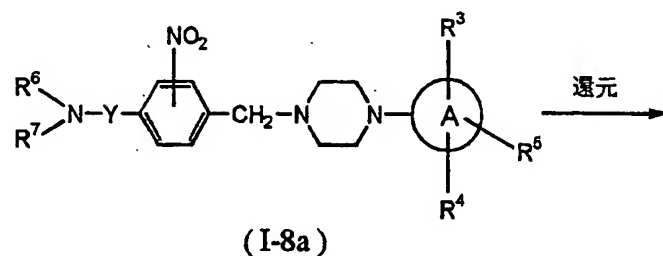
さらに、化合物 (XXV-b)、化合物 (XXV-c) から (L法) と同様に反応を行うことにより、化合物 (I-8a)



(式中、各記号は前記と同義である。)を製造することができる。

(U法)

化合物 (I-8) において、 R^1 が水素、 R^2 がアミノ基である化合物は以下の方法により製造することができる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

ニトロ基の還元反応に用いられる還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム等の金属還元試薬、金属（鉄、亜鉛、スズ等）による還元、遷移金属（パラジウム-炭素、酸化白金、ラネーニッケル、ロジウム、ルテニウム等）を用いた接触還元があげられる。なお、接触還元を行う場合、水素源としてギ酸アンモニウム、リン酸二水素ナトリウム、ヒドラジン等を使用することもできる。

ニトロ基の還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテ

ル、ジオキサン、アセトン、酢酸エチル、酢酸、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはそれらの混合物があげられる。

ニトロの還元反応の反応温度は、通常 $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

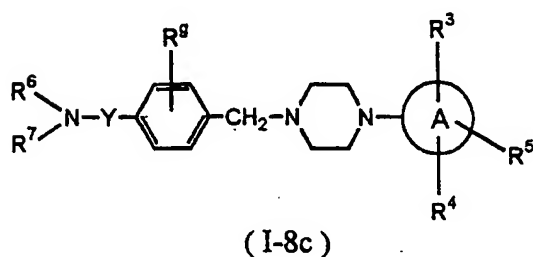
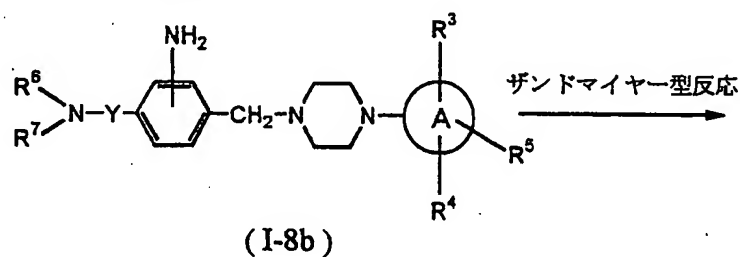
ニトロの還元反応の反応時間は、通常30分間から2日の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記反応条件により還元反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物(I-8b)を精製することができる。

さらに、化合物(I-8b)において、 R^6 、 R^7 が共に水素でなく、かつ R^3 、 R^4 、 R^5 がアミノ基でない場合、必要に応じて官能基(ヒドロキシなど)を保護した後、(B1法)から(B8法)と同様の反応に付すことにより、対応するフェニレン環上のアミノ基がアルキル化および/またはアシル化された化合物を製造することができる。

(V法)

化合物(I-8)において、 R^1 が水素、 R^2 が水素、ハロゲン(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、ヒドロキシまたはシアノである化合物は以下の方法により製造することができる。



(式中、R_gは、水素、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ヒドロキシ、シアノを示し、他の記号は前記と同義である。)

ザンドマイヤー (Sandmeyer) 型反応としては、例えば、ザンドマイヤー (Sandmeyer) 反応、ガットマン (Gattermann) 反応、シーマン (Schiemann) 反応などがあげられる。ザンドマイヤー型反応はアミンをジアゾ化する過程と生成したジアゾニウム塩を種々の求核剤で求核置換する過程からなる。

ジアゾ化反応には通常、亜硝酸ナトリウム水溶液、亜硝酸、有機亜硝酸エステル（例えば、亜硝酸イソペンチル）が用いられる。

ジアゾ化反応に用いられる溶媒としては、例えば水、塩酸、臭化水素酸、硝酸、希硫酸、ベンゼン、トルエンまたはそれらの混合物があげられる。

ジアゾ化反応の反応温度は、通常 -20 ~ 100℃であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

ジアゾ化反応の反応時間は、通常 10 分間から 5 時間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

求核置換反応に用いられる試薬としては、例えば、次亜リン酸、ホウフッ化水素酸、塩酸-塩化第一銅、塩酸-ガットマン (Gattermann) 銅、臭化水素酸-臭化第一銅、臭化水素酸-ガットマン (Gattermann) 銅、ヨウ素、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化トリメチルケイ素、水、シアン化第一銅、シアン化ナトリウム、シアン化カリウムなどがあげられる。

求核置換反応に用いられる溶媒としては、例えば水、塩酸、臭化水素酸、硝酸、希硫酸、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、アセトニトリルまたはそれらの混合物があげられる。

求核置換反応の反応温度は、通常 -20 ~ 100℃であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

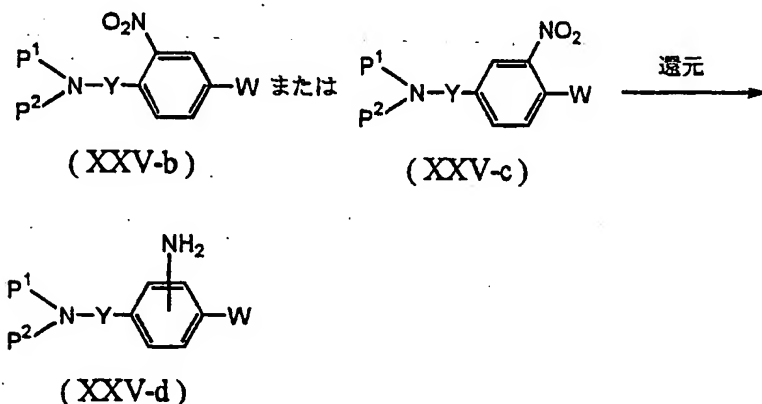
求核置換反応の反応時間は、通常 30 分間から 5 時間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記反応条件により求核置換反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を

除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物 (I-8 c) を精製することができる。

(W法)

化合物 (XXV) のうち、 R^1 が水素、 R^2 がアミノである化合物は以下の方法により製造することができる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

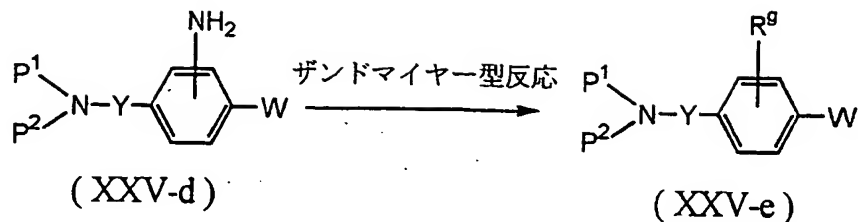
ニトロの還元反応の反応条件は、(U法)と同様である。

上記反応条件により還元反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物 (XXV-d) を精製することができる。

さらに、化合物 (XXV-d) のアミノ基を保護して (L法)と同様に反応させることにより、化合物 (I-8 b) を製造することができる。

(X法)

化合物 (XXV) のうち、 R^1 が水素、 R^2 が水素、ハロゲン (フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、ヒドロキシまたはシアノである化合物は以下の方法により製造することができる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

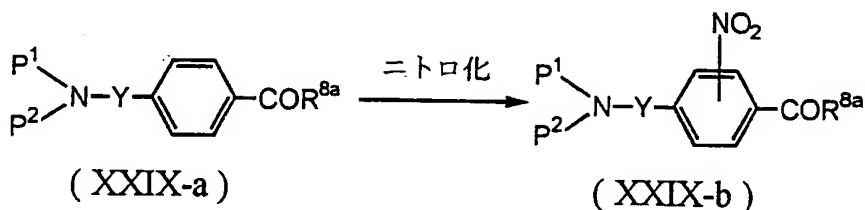
ザンドマイヤー型反応の反応条件は(V法)と同様である。

上記反応条件によりザンドマイヤー型反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物(XXV-e)を精製することができる。

さらに、化合物(XXV-e)を(L法)と同様に反応させることにより、化合物(I-8c)を製造することができる。

(Y法)

化合物(XXIX)のうち、R¹が水素、R²がニトロである化合物は以下の方法により製造することができる。



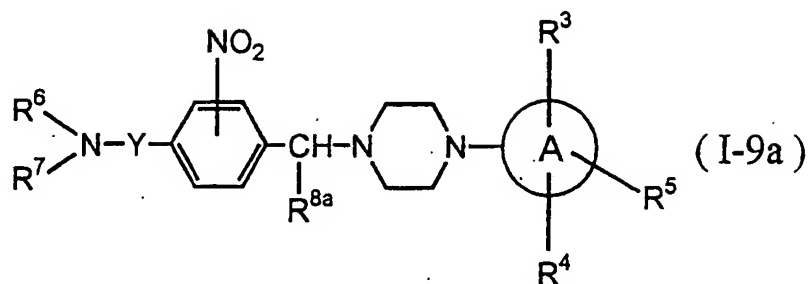
(式中、各記号は前記と同義である。)

ニトロ化反応の反応条件は(T法)と同様である。

上記反応条件によりニトロ化反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物(XXIX-b)を精製することができる。

さらに、化合物(XXIX-b)を(M法)さらには(G法)あるいは(I

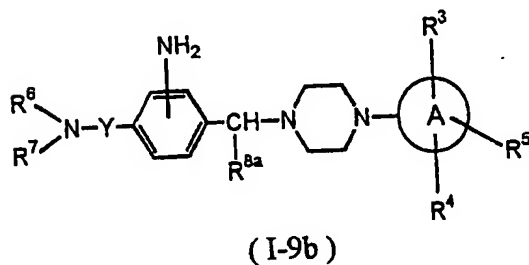
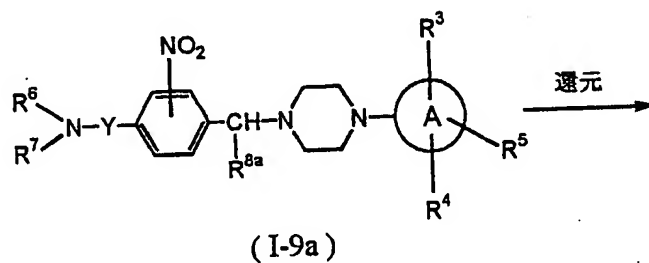
法)と同様に反応させることにより、化合物 (I-9a)



(式中、各記号は前記と同義である。)を製造することができる。

(Z法)

化合物 (I-9) において、R¹が水素、R²がアミノ基である化合物は以下の方法により製造することができる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

還元反応の反応条件は (U法) と同様である。

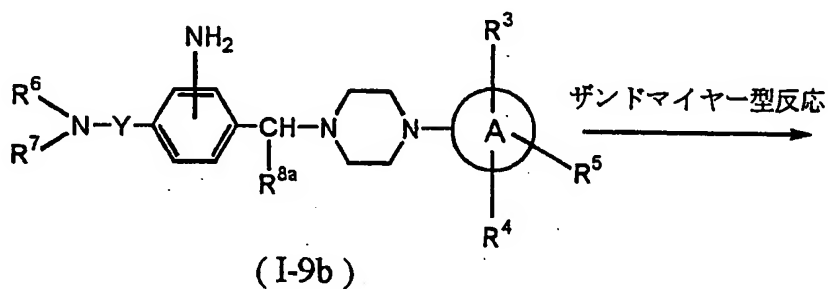
上記反応条件により還元反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、

クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物 (I-9b) を精製することができる。

さらに、化合物 (I-9b) において、 R^6 、 R^7 が共に水素でなく、かつ R^3 、 R^4 、 R^5 がアミノ基でない場合、必要に応じて官能基（ヒドロキシなど）を保護した後、(B1法) から (B8法) と同様の反応に付すことにより、対応するフェニレン環上のアミノ基がアルキル化および/またはアシル化された化合物を製造することができる。

(AA法)

化合物 (I-9) において、 R^1 が水素、 R^2 が水素、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ヒドロキシまたはシアノである化合物は以下の方法により製造することができる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

ザンドマイヤー型反応の反応条件は（V法）と同様である。

上記反応条件によりザンドマイヤー型反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物（I-9c）を精製することができる。

（BB法）

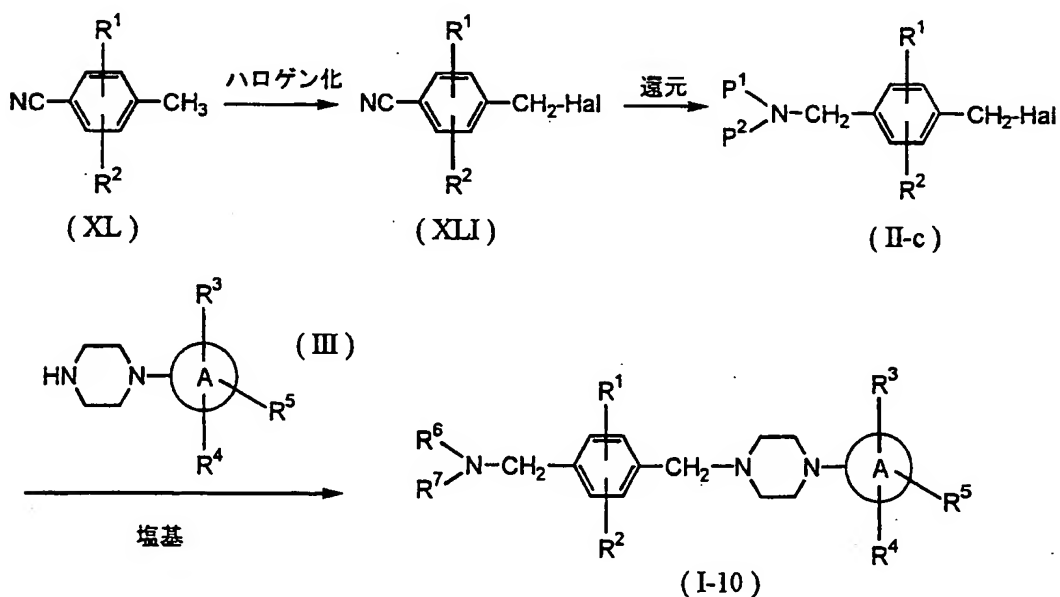
化合物（X）は化合物（XII）とアジ化水素を用いて（F法）と同様に光延反応に付すことにより製造することができる。

光延反応の反応条件（試薬、溶媒、反応温度、反応時間）は（F法）と同様である。

上記反応条件により光延反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物（X）を精製することができる。

（CC法）

化合物（I）において、Yがメチレン、R⁸およびR⁹が共に水素である化合物は以下のように製造することができる。



(式中、Halは塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲンを示し、その他の記号は前記と同義である。)

化合物(XL)のハロゲン化反応に用いられるハロゲン化剤としては、塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン、N-ブromoコハク酸イミド、N-クロロコハク酸イミド、塩化スルフリル、次亜ハロゲン酸第3級ブチルなどがあげられる。なお、反応を促進するために、過酸化ジベンゾイル、アゾビスイソブチロニトリルなどのラジカル開始剤を使用することができる。また、熱、光の存在下で反応を行うことにより反応を促進することもできる。

ハロゲン化反応に用いられる溶媒としては、四塩化炭素が好ましい。

ハロゲン化反応の反応温度は、通常0～100℃であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

ハロゲン化反応の反応時間は通常、1～12時間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

化合物(XLI)の還元反応に用いられる還元剤としては、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム-塩化コバルト(II)、水素化アルミニウムリチウム-塩化アルミニウム、水素化トリメトキシアルミニウムリチウム、ボラン-メチルスルフィド、遷移金属(パラジウム-炭素、酸化白金、ラネ-ニッケル、ロジウム、ルテニウムなど)を用いた接触還元があげられる。

還元反応に用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどがあげられる。

還元反応の反応温度は、通常-20～80℃であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

還元反応の反応時間は通常、30分～24時間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

還元反応により得られた化合物は、必要に応じて有機合成化学の分野における公知の方法によりアルキル化、アラルキル化、アシル化あるいは保護基を導

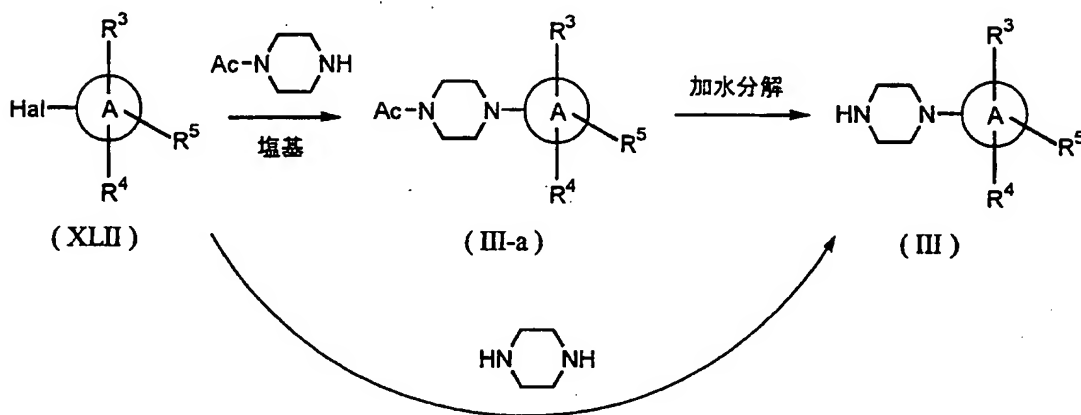
入することにより、化合物 (I I - c) を製造することができる。

さらに、化合物 (I I - c) と化合物 (I I I) を (A法) と同様に縮合反応を行うことにより、化合物 (I - 10) を製造することができる。

上記した各反応条件によりそれぞれ反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により、各工程の合成中間体化合物および目的物を精製することができる。

(DD法)

化合物 (I I I) は以下の方法により製造することができる。



(式中、Acはアセチル基を示し、他の記号は前記と同義である。)

化合物 (X L I I) と 1 - アセチルピペラジンとの縮合反応は (K法) と同様の反応条件により行われる。

化合物 (I I I - a) の加水分解反応に用いられる試薬としては、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムなどがあげられる。

加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、第3級ブチルアルコール、アセトン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、

ジメチルスルホキシドまたはそれらの混合物があげられる。

加水分解反応の反応温度は通常、 $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

加水分解反応の反応時間は通常、30分～2日間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

化合物(XLII)とピペラジンから直接化合物(III)を得る縮合反応に用いられる溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ベンゼン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、トルエン、キシレン、ヘキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルまたはそれらの混合物があげられ、無溶媒で行うこともできる。

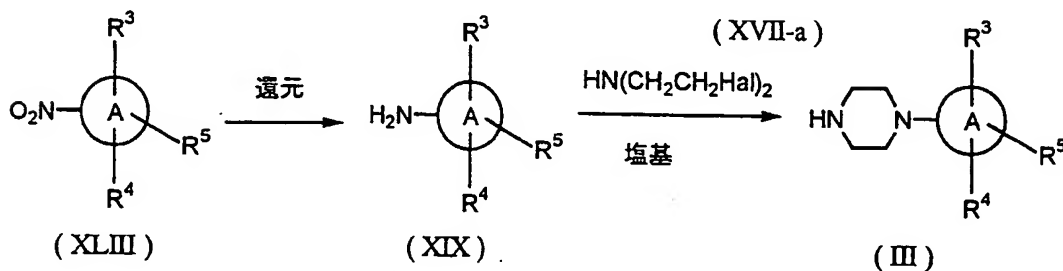
縮合反応の反応温度は通常、 $0 \sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

縮合反応の反応時間は、通常30分間から2日間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記した各反応条件によりそれぞれ反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により、各工程の合成中間体化合物および目的物を精製することができる。

(EE法)

化合物(III)は、以下の方法により製造することもできる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物 (X L I I I) におけるニトロ基の還元反応に用いられる還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム等の金属還元試薬、金属 (鉄、亜鉛、スズ等) による還元、遷移金属 (パラジウム-炭素、酸化白金、ラネーニッケル、ロジウム、ルテニウム等) を用いた接触還元があげられる。なお、接触還元を行う場合、水素源としてギ酸アンモニウム、リン酸二水素ナトリウム、ヒドラジン等を使用することもできる。

ニトロ基の還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、アセトン、酢酸エチル、酢酸、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはそれらの混合物があげられる。

ニトロ基の還元反応の反応温度は通常、 $-20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

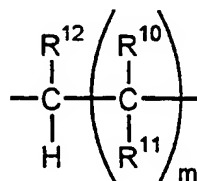
還元反応の反応時間は通常、1～24時間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

化合物 (X I X) と化合物 (X V I I - a) を (A法) と同様の反応条件により縮合反応を行うことにより、化合物 (I I I) を製造することができる。

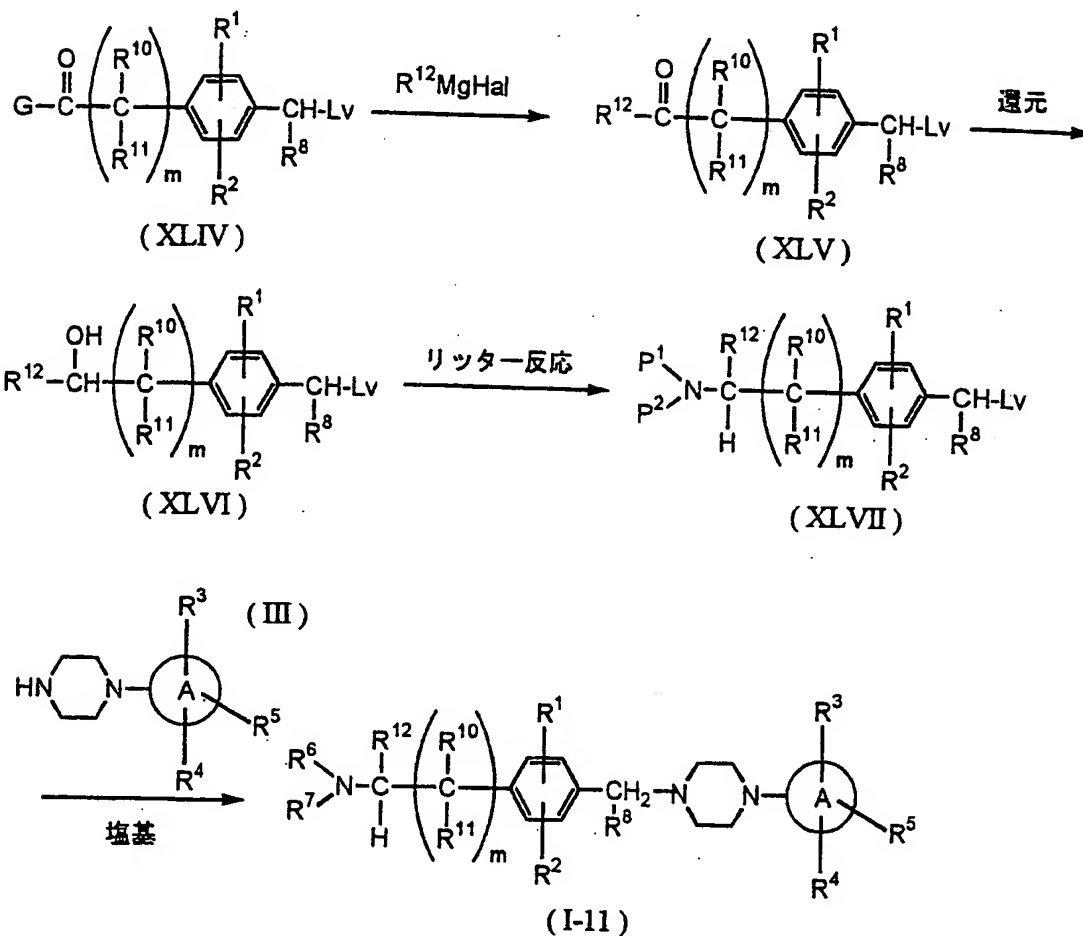
上記した各反応条件によりそれぞれ反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により、各工程の合成中間体化合物および目的物を精製することができる。

(F F 法)

化合物 (I) において、Yが式



(式中、各記号は前記と同義である。) で表わされる基であり、 R^9 が水素により表される化合物は以下の方法により製造することができる。



(式中、Gは水酸基または低級アルコキシを示し、他の記号は前記と同義である。)

化合物 (X L I V) の付加反応に用いられる有機溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジ

オキサン、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタンなどがあげられる。

付加反応の反応温度は通常、 $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

付加反応の反応時間は通常、30分～2日間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

化合物(XLV)の還元反応に用いられる還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、トリメトキシ水素化アルミニウムリチウム、トリ第3級ブトキシ水素化アルミニウムリチウム、ジボランなどがあげられる。

還元反応に用いられる有機溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、アセトン、メチルエチルケトンがあげられる。

還元反応の反応温度は通常、 $-100 \sim 80^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

還元反応の反応時間は通常、30分～10時間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

化合物(XLVI)のリッター反応に用いられる試薬としては、シアン化水素、アセトニトリル、ベンゾニトリルなどがあげられる。

リッター反応に用いられる有機溶媒としては、酢酸、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタンなどがあげられる。

リッター反応に用いられる酸触媒としては、硫酸、トリフルオロ酢酸などの強酸があげられる。

リッター反応の反応温度は通常、 $-20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

リッター反応の反応時間は通常、30分～24時間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

リッター反応により得られた化合物は、必要に応じて有機合成化学の分野に

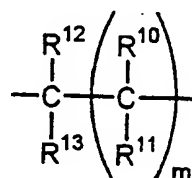
おける公知の方法により加水分解反応を行ったり、あるいはアルキル化、アラ
ルキル化、アシル化または保護基を導入することにより化合物 (XLVII) を製造することができる。

化合物 (XLVII) と化合物 (III) を (A法) と同様の反応条件により縮合反応を行うことにより、化合物 (I-11) を製造することができる。

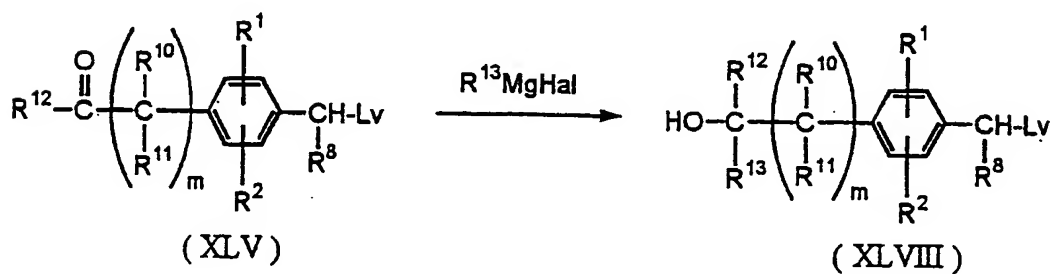
上記した各反応条件によりそれぞれ反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により、各工程の合成中間体化合物および目的物を精製することができる。

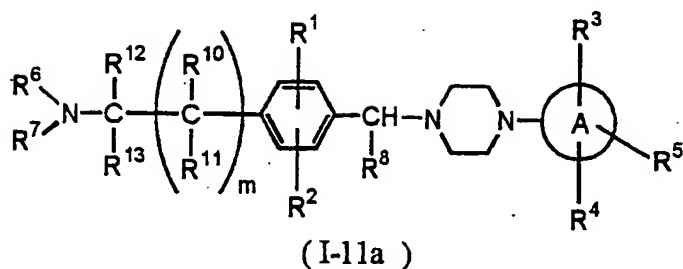
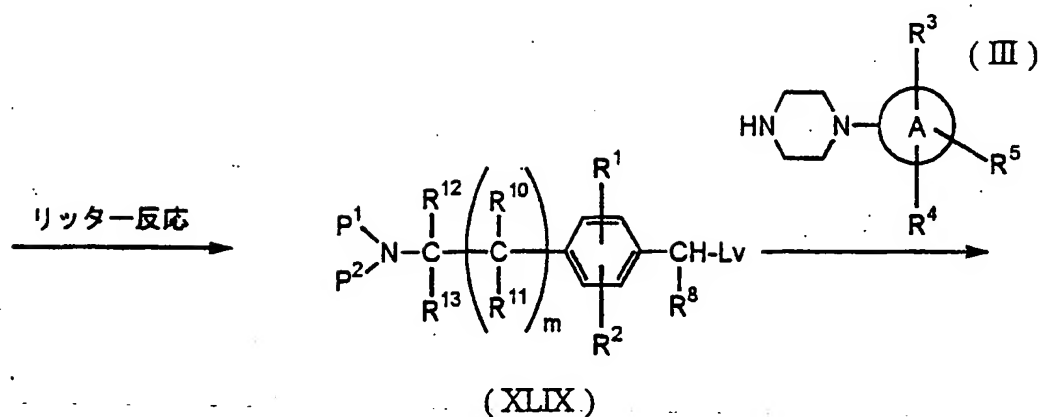
(GG法)

化合物 (I) において、Yが式



(式中、各記号は前記と同義である。) で表わされる基であり、R⁹が水素により表される化合物は以下の方法により製造することができる。





(式中、各記号は前記と同義である。)

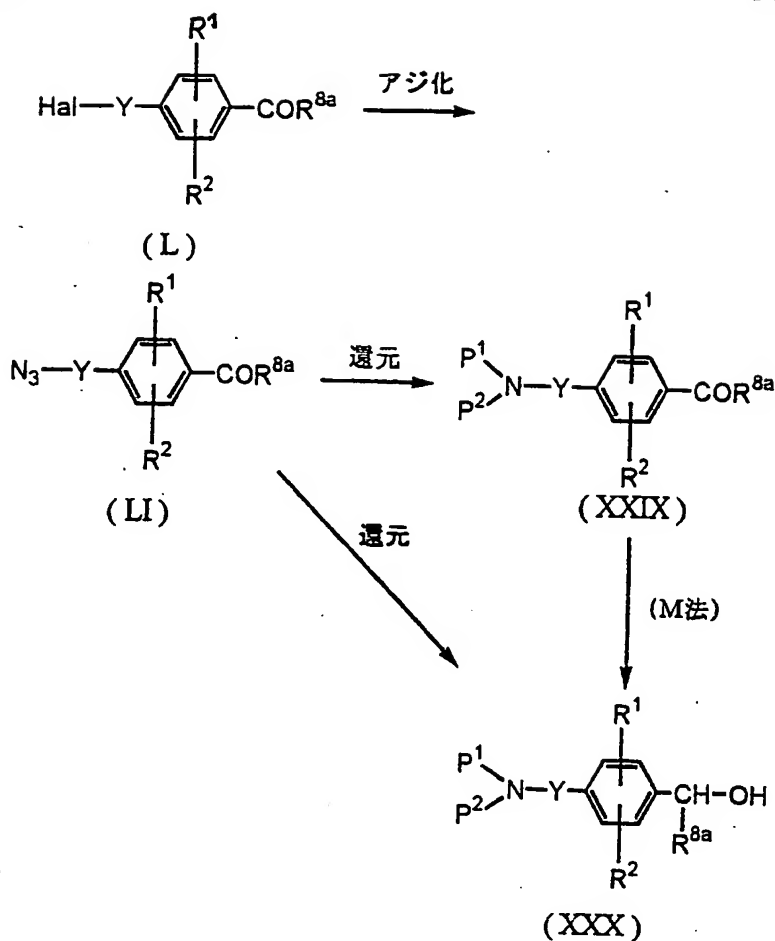
化合物(XLV)の付加反応および化合物(XLVIII)のリッター反応は(FF法)と同様の反応条件により行うことができる。

化合物(XLIX)と化合物(III)の縮合反応は(A法)と同様の反応条件により行うことができる。

上記した各反応条件によりそれぞれ反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により、各工程の合成中間体化合物および目的物を精製することができる。

(HH法)

化合物(XXIX)および化合物(XXX)は以下の方法で製造することもできる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物(L)のアジ化反応に用いられるアジ化剤としては、金属アジ化物(ナトリウムアジド、リチウムアジドなど)などがあげられる。

アジ化反応の反応温度は通常、0～100℃であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

アジ化反応の反応時間は通常、1～24時間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

化合物(LI)の還元反応に用いられる還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウムなどの金属還元試薬、トリフェニルホスフィン、遷移金属(リンドラー(Lindlar)触媒(パラジウム、炭酸カルシウム)、パラジウム炭素、ラネーニッケル、酸化白金、ロジウム、ルテニウムなど)を用いた接触還元があげられるが、化合物(LI)のアジド基のみの選択的還元には、トリフェニルホスフィンあるいは

遷移金属を用いた接触還元が特に有効である。

還元反応に用いられる有機溶媒としては、メタノール、エタノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、アセトン、酢酸エチル、酢酸、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどがあげられる。

還元反応の反応温度は通常、 $-20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

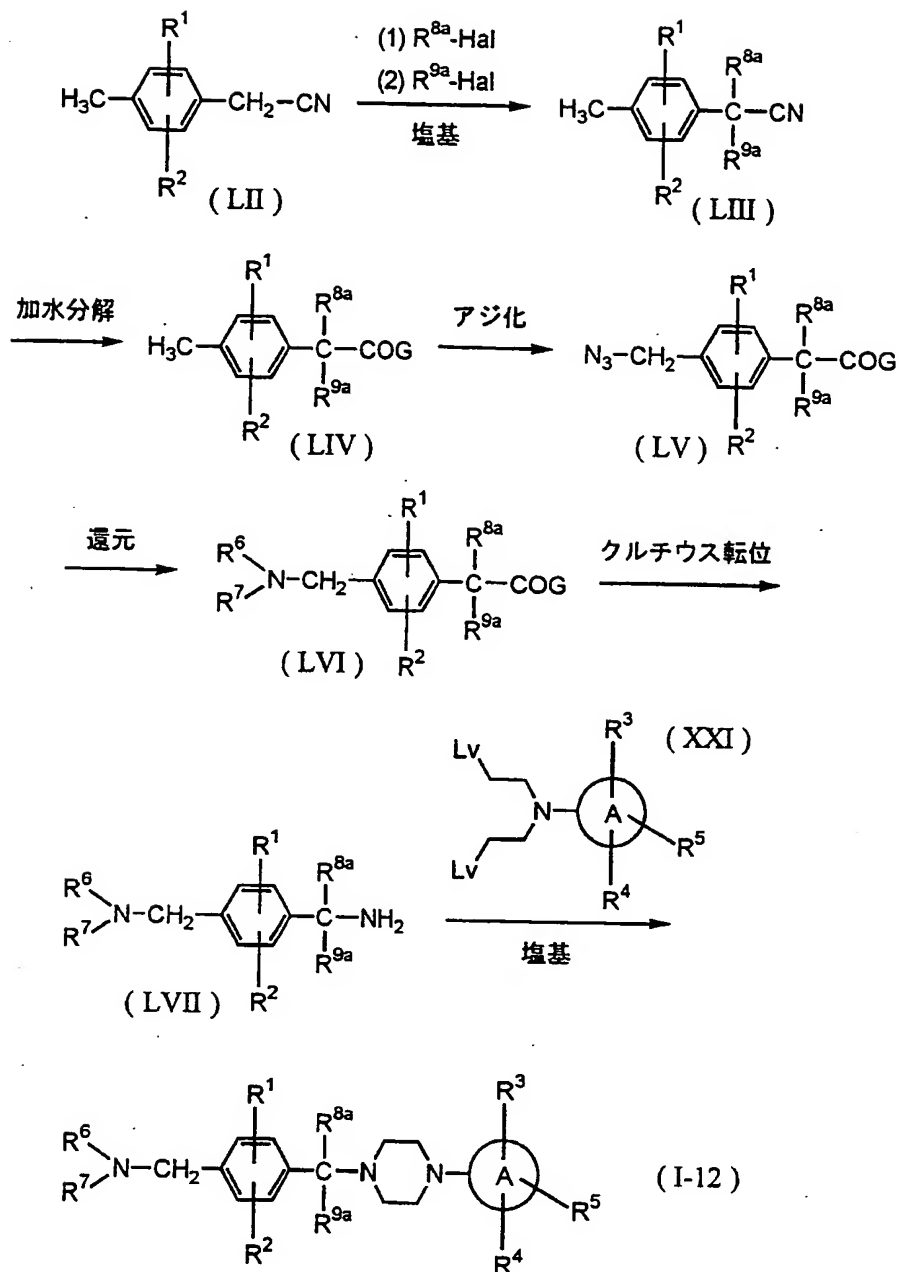
還元反応の反応時間は通常、1～24時間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

還元反応により得られた化合物は、必要に応じて有機合成化学の分野における公知の方法によりアルキル化、アラルキル化、アシル化あるいは保護基を導入することにより化合物(XXIX)を製造することができる。

上記した各反応条件によりそれぞれ反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により、各工程の合成中間体化合物および目的物を精製することができる。

(II法)

化合物(I)において、Yがメチレン、 R^8 および R^9 が同一または異なってそれぞれ低級アルキルである化合物は以下の方法により製造することができる。



(式中、R^{9a}は低級アルキルを示し、他の記号は前記と同義である。)

化合物(LII)の縮合反応に用いられる塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラザン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ウンデカ-5-エン、ナ

トリウムアミド等があげられる。

縮合反応に用いられる有機溶媒としては、メタノール、エタノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、アセトニトリル等があげられる。

縮合反応の反応温度は通常、 $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

縮合反応の反応時間は通常、30分から2日間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

化合物(L I I I)の加水分解反応に用いられる試薬としては、塩酸、硫酸、ギ酸、酢酸などの酸、または水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリがあげられる。

加水分解反応に用いられる溶媒としては、水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、第3級ブチルアルコール、エチレングリコール、ジエチレングリコールまたはそれらの混合物などがあげられる。

加水分解反応の反応温度は通常、 $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

加水分解反応の反応時間は通常、30分から2日間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

化合物(L I V)をハロゲン化反応に付した後、次いでアジ化反応を行うことにより、化合物(L I X)を製造することができる。化合物(L I V)のハロゲン化反応は(CC法)と同様の反応条件により行うことができる。得られたハロゲン化合物のアジ化反応は(HH法)と同様の反応条件により行うことができる。

化合物(L V)の還元反応は(HH法)と同様の反応条件により行うことができる。

化合物(L V I)のクルチウス転移反応に用いられる塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのヒューニツヒ塩基があげられ

る。ただし、本反応の基質であるカルボン酸が塩である場合は塩基を用いる必要はない。

クルチウス転位反応に用いられる活性化剤としては、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソプロピル、クロロ炭酸イソブチル、クロロ炭酸フェニルなどがあげられる。

クルチウス転位反応に用いられるアジ化剤としては、アジ化ナトリウム、ジフェニルリン酸アジド（ただし、本試薬を用いる場合は、塩基および活性化剤は必要ない）などがあげられる。

クルチウス転位反応に用いられる溶媒としては、反応の前半の段階では非プロトン性溶媒が好ましく、たとえば、テトラヒドロフラン、アセトン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、アセトニトリルなどがあげられ、後半の段階では、たとえば、メタノール、エタノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、アセトニトリル、ベンジルアルコールがあげられる。

クルチウス転位反応の反応温度は通常、 $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

クルチウス転位反応の反応時間は通常、30分～10時間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

クルチウス転位反応により得られたカルバミン酸化合物はベンジルアルコールと処理した後、接触還元反応に付すことにより化合物(L V I I)を製造することができる。また、カルバミン酸化合物を酸（塩酸、硫酸など）、アルカリ（水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）のアルコール溶液またはトリメチルシリルヨードと処理することにより化合物(L V I I)を製造することもできる。

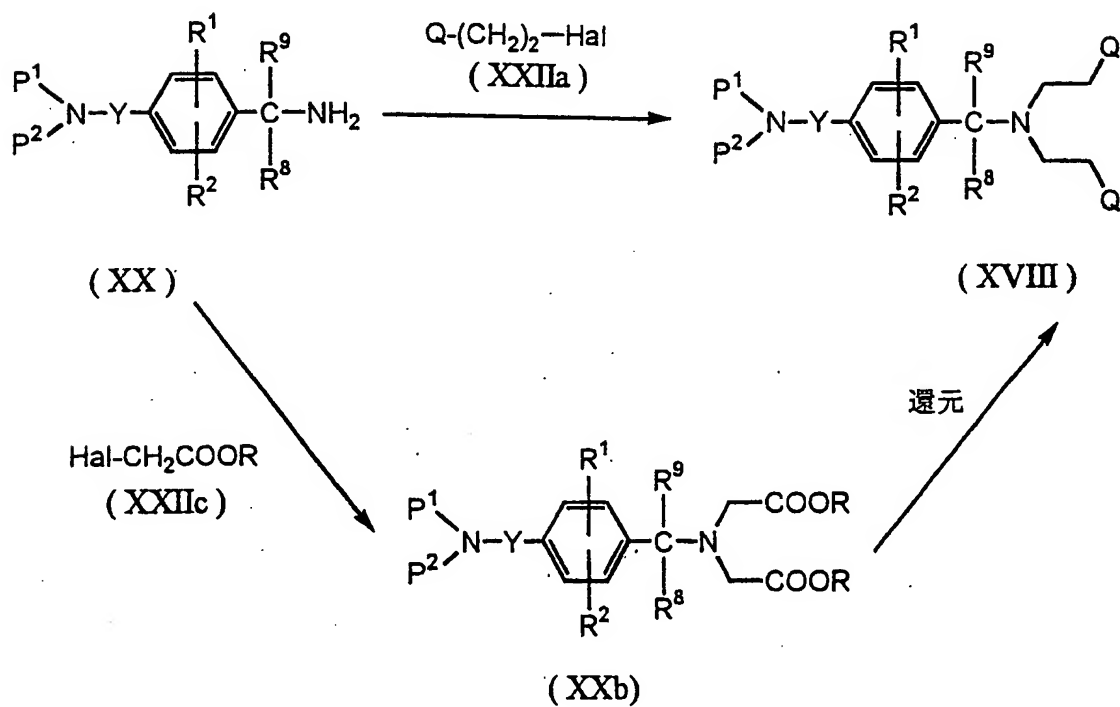
化合物(L V I I)と化合物(X X I)の縮合反応は(J法)と同様の反応

条件により行うことができる。

上記した各反応条件によりそれぞれ反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により、各工程の合成中間体化合物および目的物を精製することができる。

(J J 法)

化合物 (X V I I I) は以下の方法により製造することができる。



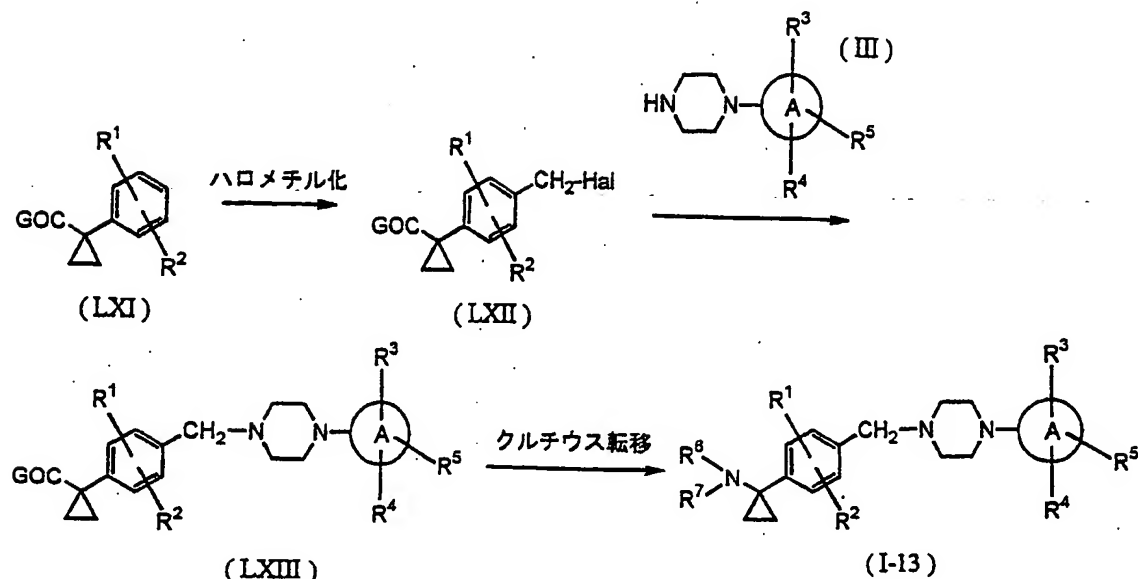
(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物 (X X) と化合物 (X X I I a) の縮合反応は (J 法) と同様の反応条件により行うことができる。

化合物 (X X) と化合物 (X X I I c) の縮合反応は (J 法) と同様の反応条件により行うことができる。化合物 (X X b) の還元反応は (J 法) と同様の反応条件により行うことができる。

上記した各反応条件によりそれぞれ反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により、各工程の合成中間体化合物および目的物を精製することができる。

化合物 (I) において、 $m=n=0$ 、 R^{12} および R^{13} が一緒になってエチレンを形成する基であり、 R^8 および R^9 が共に水素である化合物は以下の方法により製造することができる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物 (LXI) のハロメチル化反応は (N法) と同様の反応条件により行うことができる。

化合物 (LXII) と化合物 (III) の縮合反応は (A法) と同様の反応条件により行うことができる。

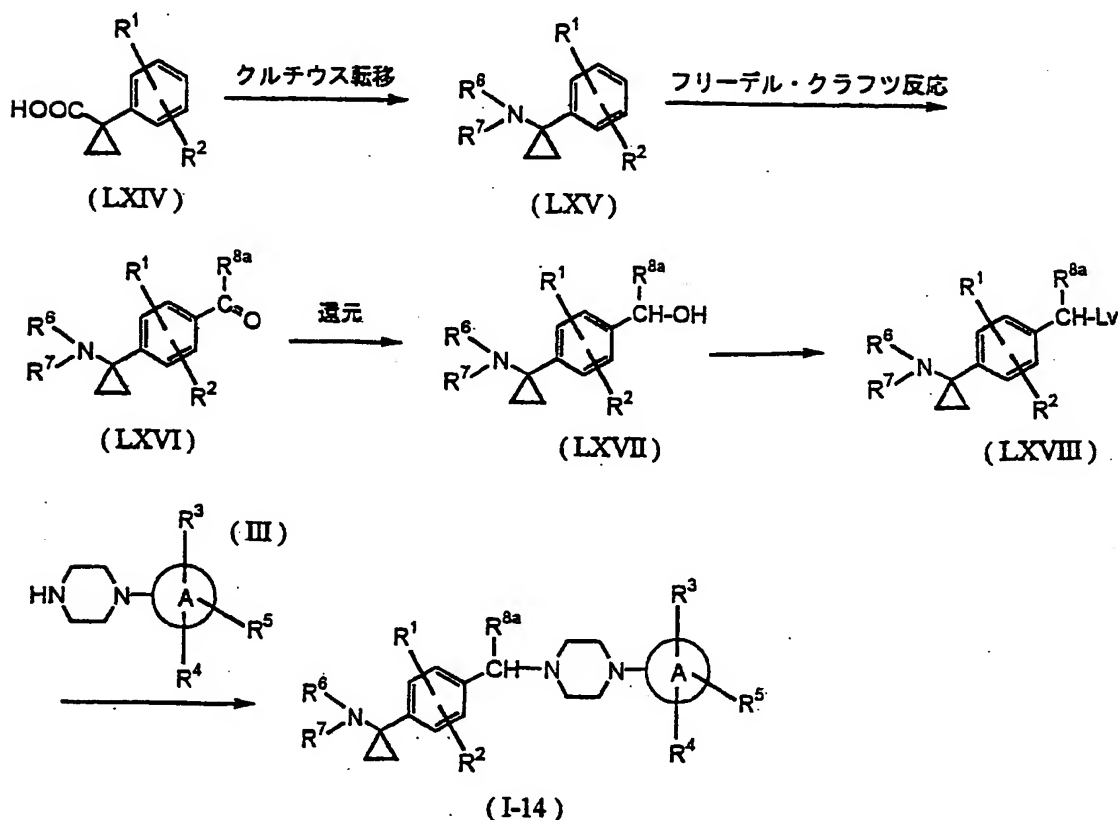
化合物 (LXIII) のクルチウス転位反応は (II法) と同様の反応条件により行うことができる。なお、クルチウス転位反応により得られたカルバミン酸化合物をグルニヤール試薬と反応させることにより化合物 (I-13) において R^6 または R^7 がアシル化された化合物を製造することができる。また、クルチウス転位反応により得られたアミン化合物を有機合成化学の分野における公知の方法によりアルキル化、アラルキル化あるいはアシル化することにより化合物 (I-13) を製造することもできる。

上記した各反応条件によりそれぞれ反応を行った後、さらに必要に応じて保

護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により、各工程の合成中間体化合物および目的物を精製することができる。

(LL法)

化合物(I)において、 $m=n=0$ 、 R^{12} および R^{13} が一緒になってエチレンを形成する基であり、 R^9 が水素である化合物は以下の方法により製造することができる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物(LXIV)のクルチウス転位反応は(KK法)と同様の反応条件により行うことができる。

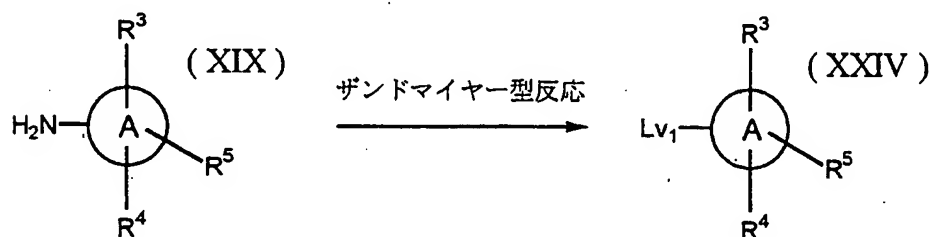
化合物(LXV)のフリーデル・クラフツ反応および化合物(LXVI)の還元反応は(M法)と同様の反応条件により行うことができる。さらに、化合物(LXVII)の水酸基を有機合成化学の分野における公知の方法により脱離基Lvに変換して化合物(LXVIII)とした後、化合物(III)と(A

法)と同様の縮合反応を行うことにより化合物(I-14)を製造することができる。

上記した各反応条件によりそれぞれ反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により、各工程の合成中間体化合物および目的物を精製することができる。

(MM法)

化合物(XXIV)のうち、 Lv_1 が塩素あるいは臭素である化合物は以下の方法により製造することができる。



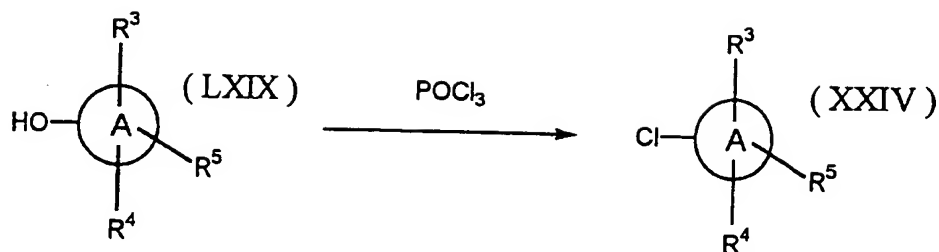
(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物(XIX)のザンドマイヤー型反応は(V法)と同様の反応条件により行うことができる。

上記反応条件によりザンドマイヤー型反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物(XXIV)を精製することができる。

(NN法)

化合物(XXIV)のうち、 Lv_1 が塩素である化合物は以下の方法により製造することができる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

本方法は２-ヒドロキシピリミジン、２-ヒドロキシピリジンなどのヘテロ環誘導体の水酸基をクロリドに変換するのに特に有効である。

化合物 (L X I X) のクロル化反応に用いられる試薬としては、例えばオキシ塩化リンがあげられる。

クロル化反応に用いられる溶媒としては、例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素またはそれらの混合物があげられ、無溶媒でも反応することができる。

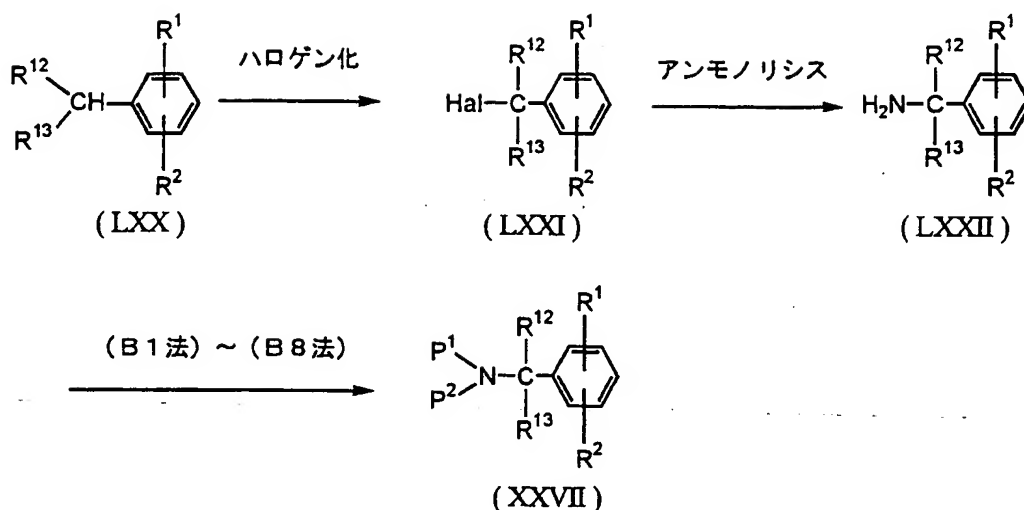
クロル化反応の反応温度は、通常 0 ～ 150℃であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

クロル化反応の反応時間は、通常 30 分間から 2 日間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記反応条件によりクロル化反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物 (X X I V) を精製することができる。

(〇〇法)

化合物 (X X V I I) の Y において $m = n = 0$ である化合物は以下の方法により製造することができる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物 (LXX) のハロゲン化に用いられる試薬としては、例えば、N-ブロモスクシンイミド、N-クロロスクシンイミドがあげられる。

ハロゲン化反応においては、必要に応じて、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル (AIBN)、ベンゾイルペルオキシドなどのラジカル開始剤を使用することができる。

ハロゲン化反応に用いられる溶媒としては、例えば、四塩化炭素、クロロホルム、ジクロロメタン、ベンゼンがあげられる。

ハロゲン化反応の反応温度は、通常 $0 \sim 150^\circ\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

ハロゲン化反応の反応時間は、通常30分から2日間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

化合物 (LXXI) のアンモノリシスに用いられる試薬としては、例えば、液体アンモニアがあげられる。

アンモノリシスに用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、1-プロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはそれらの混合物があげられる。

アンモノリシスの反応温度は、通常 $0 \sim 150^\circ\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

アンモノリシスの反応時間は、通常30分間から2日間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

化合物(LXXII)から化合物(XXVII)への変換は、(B1法)～(B8法)を用いて行うことができる。

上記した各反応条件によりそれぞれ反応を行った後、さらに必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により、各工程の合成中間体化合物および目的物を精製することができる。

本発明の化合物(I)は、必要に応じて適当な溶媒(水、メタノール、エタノール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど)中、酸(塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、マレイン酸、フマル酸、安息香酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸など)と処理することにより、製薬上許容しうる塩とすることができる。本発明の化合物(I)は低級アルキルハライド(メチルヨード、メチルブロマイド、エチルヨード、エチルブロマイドなど)と塩基の存在下で処理することにより第4級アンモニウム塩とすることができる。また、得られた本発明化合物の結晶が無水物である場合、本発明化合物を水、含水溶媒またはその他の溶媒と処理することにより、水和物(1水和物、1/2水和物、1/4水和物、1/5水和物、2水和物、3/2水和物、3/4水和物など)、溶媒和物とすることができる。

このようにして得られる本発明の化合物は再結晶、カラムクロマトグラフィーなどの常法により単離精製することができる。得られる生成物がラセミ体である時は、たとえば、光学活性な酸との塩を分別再結晶により、もしくは光学活性な担体を充填したカラムに通すことにより、所望の光学活性体に分割することができる。個々のジアステレオマーは分別結晶化、クロマトグラフィーなどの手段によって分離することができる。これらは光学活性な原料化合物を用いることによっても得られる。

本発明の化合物はTNF- α 産生抑制作用および/またはIL-10産生促

進作用を有し、TNF- α 産生異常に伴う各種疾患またはIL-10により治療可能な疾患、たとえば、慢性炎症性疾患、急性炎症性疾患、感染による炎症性疾患、自己免疫性疾患、アレルギー性疾患、その他のTNF- α 介在性疾患の予防または治療に有用である。

ここで慢性炎症性疾患とは変形性関節症、乾癬様関節炎、炎症性皮膚疾患（乾癬、湿疹皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水泡性類天疱瘡、表皮水泡症、蕁麻疹、脈管浮腫、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、ざ瘡、円形性脱毛症、好酸球性筋膜炎、粥状硬化症など）、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病など）などの疾患を示す。

急性炎症性疾患とは接触性皮膚炎、成人性呼吸器不全症候群（ARDS）、敗血症（敗血症起因の臓器障害などを含む）、敗血症性ショックなどの疾患を示す。

感染による炎症性疾患とはエンドトキシンショック、後天性免疫不全症候群（AIDS）、髄膜炎、悪液質、ウィルス性肝炎、劇症肝炎、その他、バクテリア、ウィルス、マイコプラズマなどの感染に起因する炎症性の反応（流行性および非流行性感冒による発熱、疼痛および臓器障害などを含む）などの疾患を示す。

自己免疫性疾患とは慢性関節リウマチ、強直性脊椎炎、全身性エリトマトーデス、糸球体腎炎（ネフローゼ症候群（特発性ネフローゼ症候群、最小変化ネフロパシーなど）など）、多発性硬化症、多発性軟骨炎、強皮症、皮膚筋炎、ウェゲナー肉芽腫症、活動性慢性肝炎I、原発胆汁性肝硬変、重症筋無力症、特発性スプルー、グレーブス病、サルコイドーシス、ライター症候群、若年性糖尿病（I型真性糖尿病）、自己免疫性眼疾患（内分泌性眼障害、ブドウ膜炎、角膜炎（乾性角結膜炎、春季角結膜炎など）など）、ベーチェット病、自己免疫性血液疾患（溶血性貧血、再生不能性貧血、特発性血小板減少症など）、各種ガン（腺ガンなど）および転移性ガンなどの疾患を示す。

アレルギー性疾患とはアトピー性皮膚炎、喘息性疾患（気管支喘息、小児喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、塵埃性喘息、遅発性喘息、気道過敏、気管支炎など）、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎などの疾

患を示す。

その他のTNF- α 介在性疾患としてはヒト、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル、ネズミ等の哺乳動物の器官または組織の移植（例えば、心臓、腎臓、肝臓、肺、骨髄、角膜、脾臓、脾島細胞、小腸、十二指腸、四肢、筋肉、神経、脂肪髄、皮膚などの同種ならびに異種移植）における抵抗性の反応、すなわち、拒絶反応および移植片対宿主疾患（GvHD）、骨粗鬆症、癌悪液質、熱傷、外傷、火傷、動植物成分（蛇毒などを含む）および薬物の投与などに起因する炎症性反応（ショックを含む）などの疾患、心筋梗塞、慢性心不全、うっ血性心不全、虚血一再灌流損傷、川崎病、肺炎、マラリア、髄膜炎、腹膜炎、肺繊維症、汎発性血管内凝固症候群（DIC）があげられる。その他、肝障害の予防または治療にも有用である。

本発明化合物は、中枢神経系に分布する受容体に対して親和性がないか、または著しく親和性が弱いことから、中枢神経系作用を示さない特徴を有する。さらに、TNF- α 産生抑制作用およびIL-10産生促進作用を有する本発明化合物は、それら2つの相乗作用によって、前記疾患、特に慢性関節リウマチや慢性炎症性疾患などの慢性疾患に対しても優れた予防または治療効果が期待される。なお、本発明ではこれら2つの作用を有する化合物が好ましい。

本発明の化合物（I）をTNF- α 産生抑制および／またはIL-10産生促進剤として使用する場合は、一般的な医薬製剤として調製される。たとえば、本発明化合物（I）を製剤上許容しうる担体（賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、希釈剤、溶解補助剤など）と混合して得られる医薬組成物または錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）、坐剤、吸入剤、経皮吸収剤、点眼剤、点鼻剤、眼軟膏等の製剤として経口または非経口に適した形態で処方される。

固体製剤とする場合は、添加剤、たとえば、ショ糖、乳糖、セルロース糖、D-マンニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トランガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、リン酸カルシウム、

ソルビトール、グリシン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、グリセリン、ポリエチレングリコール、炭酸水素ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどが用いられる。さらに、錠剤は必要に応じて通常の剤皮を施した錠剤、たとえば糖衣錠、腸溶性コーティング錠、フィルムコーティング錠あるいは二層錠、多層錠とすることができる。

半固体製剤とする場合は、動植物性油脂（オリーブ油、トウモロコシ油、ヒマシ油など）、鉱物性油脂（ワセリン、白色ワセリン、固形パラフィンなど）、ロウ類（ホホバ油、カルナバロウ、ミツロウなど）、部分合成もしくは全合成グリセリン脂肪酸エステル（ラウリル酸、ミリスチン酸、パルミチン酸など）等が用いられる。これらの市販品の例としては、ウイテプゾール（ダイナミッドノーベル社製）、ファーマゾール（日本油脂社製）などが挙げられる。

液体製剤とする場合は、添加剤、たとえば塩化ナトリウム、グルコース、ソルビトール、グリセリン、オリーブ油、プロピレングリコール、エチルアルコールなどが挙げられる。特に注射剤とする場合は、無菌の水溶液、たとえば生理食塩水、等張液、油性液、たとえばゴマ油、大豆油が用いられる。また、必要により適当な懸濁化剤、たとえばカルボキシメチルセルロースナトリウム、非イオン性界面活性剤、溶解補助剤、たとえば安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどを併用してもよい。さらに、点眼剤または点鼻剤とする場合は水性液剤または水溶液が用いられ、特に、無菌の注射用水溶液があげられる。この点眼用または点鼻用液剤には緩衝剤（刺激軽減のためホウ酸塩緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、炭酸塩緩衝剤等が好ましい）、等張化剤、溶解補助剤、保存剤、粘稠剤、キレート剤、pH調整剤（pHは通常約6～8.5に調整することが好ましい）、芳香剤のような各種添加剤を適宜添加してもよい。

これらの製剤の有効成分の量は製剤の0.1～100重量%であり、適当には1～50重量%である。投与量は患者の症状、体重、年齢などにより変わらうが、通常経口投与の場合、成人一日当たり0.01～50mg程度であり、これを一回または数回に分けて投与するのが好ましい。

実施例

以下、実施例をあげて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、構造式中に使用した記号のうち、Acはアセチルを、Meはメチルを、Etはエチルを示す。

実施例1：N-(4-((4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成

(1) 4-アセトアミドメチル安息香酸



4-(アミノメチル)安息香酸(20.46g)の酢酸エチル(100ml)溶液に水酸化ナトリウム(12g)水溶液(100ml)を加え、更に無水酢酸(14ml)を5~7℃で加えた。この反応液を室温で1時間攪拌した後10%塩酸で酸性にし、酢酸エチル：エタノール(10：1)にて抽出した(100ml×5)。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して淡黄色固体(27.2g)を得た。得られた固体を酢酸エチル：エタノール(1：1, 500ml)にて結晶化することにより、標記化合物(16.7g)を白色結晶として得た。融点=200~202℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.89(3H,s), 4.32(2H,d,J=5.9Hz), 7.36(2H,d,J=7.9Hz), 7.89(2H,d,J=8.6Hz), 8.41(1H,m), 12.84(1H,br.s)

IR(KBr): 3298, 1691, 1646, 1539 cm^{-1}

MS(EI): 193(M^+)

元素分析:

計算値 C;62.17, H;5.74, N;7.25

分析値 C;62.01, H;5.71, N;7.21

(2) 4-アセトアミドメチル安息香酸メチル



4-アセトアミドメチル安息香酸 (4.0 g) を 0.5% 塩酸-メタノール溶液 (100 ml) に溶解した。この反応液を 40℃ で 3.5 時間攪拌した後、氷水 (300 ml) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した (100 ml × 4)。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して淡黄色固体 (4.3 g) を得た。得られた固体を酢酸エチル (50 ml) にて結晶化することにより、標記化合物 (3.2 g) を淡黄白色結晶として得た。融点 = 110 ~ 111℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.90(3H,s), 3.84(3H,s), 4.33(2H,d,J=5.9Hz), 7.39(2H,d,J=8.6Hz), 7.92(2H,d,J=7.9Hz), 8.43(1H,m)

IR(KBr): 3277, 1727, 1643, 1556 cm^{-1}

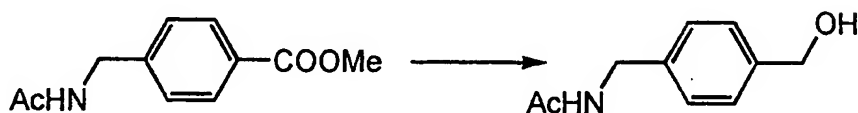
MS(EI): 207(M^+)

元素分析:

計算値 C;63.76, H;6.32, N;6.76

分析値 C;63.76, H;6.38, N;6.76

(3) N-(4-ヒドロキシメチルフェニルメチル) アセトアミド

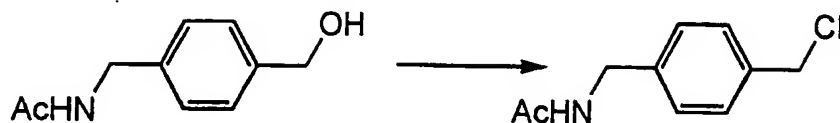


水素化リチウムアルミニウム (570 mg) のテトラヒドロフラン (80 ml) 懸濁液に 4-アセトアミドメチル安息香酸メチル (3.1 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を氷冷下で加えた。この反応液を室温で 1.5 時間攪拌した後、飽和硫酸ナトリウム水溶液 (7 ml) を 10℃ で加え、室温で 1 時間攪拌した。沈殿物を濾別し、溶媒を留去して標記物質 (2.8 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.86(3H,s), 4.22(2H,d,J=5.9Hz), 4.46(2H,s), 5.13(1H,br.s), 7.19(2H,d,J=7.9Hz), 7.25(2H,d,J=8.6Hz), 8.30(1H,m)

MS(EI): 179(M^+)

(4) N-(4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミド



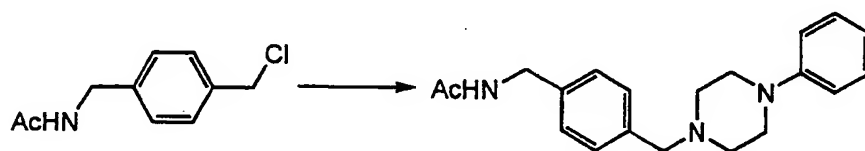
N-(4-ヒドロキシメチルフェニルメチル) アセトアミド (1.5 g) のクロロホルム (50 ml) 溶液に塩化チオニル (0.73 ml) を加え、1 時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルにて結晶化することにより標記化合物 (1.8 g) を淡黄色結晶として得た。

融点 = 116 ~ 118 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.01(3H, s), 4.40(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.56(2H, s), 6.20(1H, br. s), 7.26(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.34(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$)

MS(EI): 197(M^+)

(5) N-(4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル) アセトアミド



N-(4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミド (1.65 g)、1-フェニルピペラジン (1.3 ml)、炭酸カリウム (1.2 g) のジメチルホルミアミド (50 ml) 溶液を 60 °C で 1 時間攪拌した。反応液を水 (200 ml) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した (100 ml \times 3)。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して褐色固体 (4.4 g) を得た。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 10:1) にて精製して淡褐色固体 (3.45 g) を得た。得られた固体を酢酸エチルにて結晶化して、この結晶を酢酸エチル-エタノール-ヘキサンの混液から再結晶することにより、標記化合物 (1.

4 g) を白色結晶として得た。融点=135~136℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.87(3H,s), 2.50(4H,m), 3.11(4H,m), 3.49(2H,s),
4.23(2H,d,J=5.9Hz), 6.76(1H,t,J=7.3Hz), 6.90(2H,d,J=7.9Hz), 7.15-
7.29(6H,m), 8.30(1H,t,J=5.9Hz)

IR(KBr): 3318, 2813, 1645, 1538 cm^{-1}

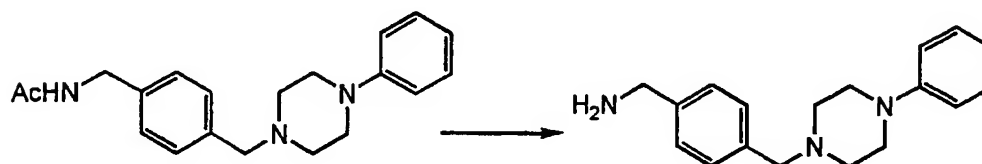
MS(EI): 323(M^+)

元素分析:

計算値 C;74.27, H;7.79, N;12.99

分析値 C;74.01, H;7.88, N;12.77

実施例2: 4-(4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル)フェニルアセトアミド
ピペラジンの合成



N-(4-(4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)アセトアミド(2.6g)を10%塩酸(50ml)に溶解し、6時間加熱還流した。反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にした後、酢酸エチルにて抽出した(100ml×3)。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣を水-エタノールにて結晶化することにより、標記化合物(1.34g)を白色結晶として得た。融点=68~70℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.40-2.50(4H,m), 3.05-3.15(4H,m), 3.10-3.45(2H,br.s),
3.48(2H,s), 3.69(2H,s), 6.76(1H,t,J=7.3Hz), 6.90(2H,d,J=7.9Hz), 7.15-
7.30(6H,m)

IR(KBr): 3359, 2805, 1602, 1506 cm^{-1}

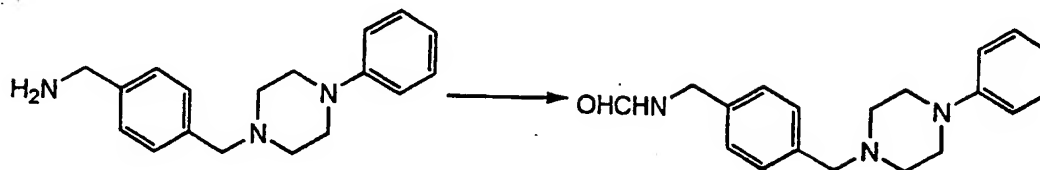
MS(EI): 281(M^+)

元素分析:

計算値 C;76.83, H;8.24, N;14.93

分析値 C;76.60, H;8.21, N;14.59

実施例3：N-(4-((4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)ホルムアミドの合成



無水酢酸 (0.36 ml) とギ酸 (0.15 ml) の混合物を 50~60℃ で 2 時間攪拌して得られた酢酸蟻酸無水物に、4-((4-(アミノメチル)フェニル)メチル)-1-フェニルピペラジン (0.5 g) の塩化メチレン (10 ml) 溶液を氷冷下に加え、5~10℃ で 2.5 時間攪拌して、その後室温で 14 時間放置した。この反応液にエタノール (20 ml) 及び酢酸エチル (150 ml) を加え、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して褐色固体 (0.56 g) を得た。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 9:1) にて精製して淡褐色固体 (0.55 g) を得た。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサン (2:1) にて結晶化することにより、標記化合物 (0.41 g) を淡黄白色結晶として得た。融点 = 108~109℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.45-2.53(4H,m), 3.05-3.15(4H,m), 3.49(2H,s), 4.29(2H,d,J=5.9Hz), 6.76(1H,t,J=7.3Hz), 6.90(2H,d,J=8.6Hz), 7.15-7.30(6H,m), 8.13(1H,d,J=1.3Hz), 8.47(1H,m)

IR(KBr): 3315, 2846, 2821, 1658, 1522 cm^{-1}

MS(EI): 309(M^+)

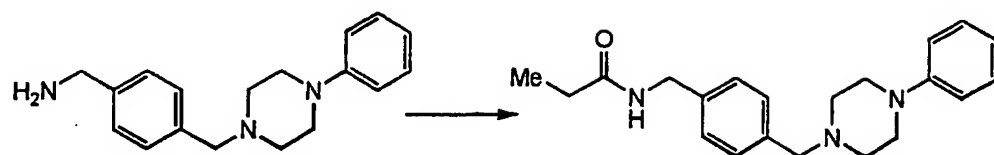
元素分析:

計算値 C;73.76, H;7.49, N;13.58

分析値 C;73.36, H;7.53, N;13.47

実施例4：N-(4-((4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル)フェ

ニルメチル) プロピオンアミドの合成



4-((4-(4-(アミノメチル)フェニル)メチル)-1-フェニルピペラジン (0.62 g)、プロピオンクロリド (0.23 ml)、トリエチルアミン (0.37 ml) の塩化メチレン (20 ml) 溶液を室温で4時間攪拌した。この反応液にクロロホルム (100 ml) を加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して淡褐色固体 (0.9 g) を得た。得られた固体を酢酸エチル (50 ml) にて結晶化することにより、標記化合物 (0.5 g) を淡黄白色結晶として得た。融点 = 140 ~ 141 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03(3H,t,J=7.9Hz), 2.14(2H,q,J=7.9Hz), 2.45-

2.55(4H,m), 3.05-3.15(4H,m), 3.49(2H,s), 4.24(2H,d,J=5.9Hz),

6.76(1H,t,J=7.3Hz), 6.90(2H,d,J=7.9Hz), 7.15-7.30(6H,m),

8.24(2H,t,J=5.9Hz)

IR(KBr): 3318, 2940, 2819, 1645, 1535 cm^{-1}

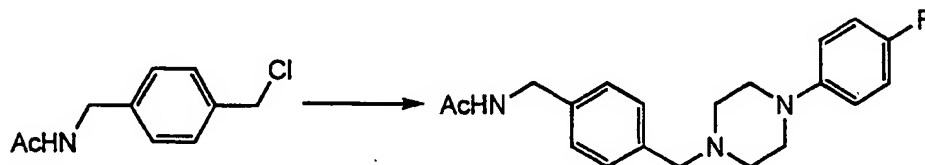
MS(EI): 337(M^+)

元素分析:

計算値 C;74.74, H;8.06, N;12.45

分析値 C;74.66, H;8.11, N;12.16

実施例5 : N-(4-((4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) においてフェニルピペラジンの代わりに (4-フルオロフェニル) ピペラジン・2 塩酸塩を用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を白色結晶として得た。融点 = 164 ~ 166 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.87(3H,s), 2.45-2.55(4H,m), 3.00-3.10(4H,m), 3.49(2H,s), 4.23(2H,d,J=5.9Hz), 6.89-6.95(2H,m), 6.95-7.06(2H,m), 7.19-7.39(4H,m), 8.30(1H,t,J=5.9Hz)

IR(KBr): 3317, 2920, 2832, 1643, 1513 cm^{-1}

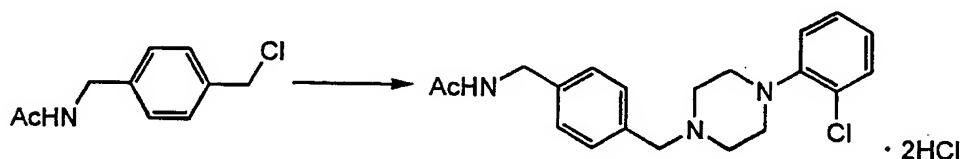
MS(EI): 341(M^+)

元素分析:

計算値 C;70.36, H;7.09, N;12.31

分析値 C;70.08, H;7.06, N;12.13

実施例 6 : N-(4-(4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド・2 塩酸塩の合成



実施例 1 の (5) においてフェニルピペラジンの代わりに (2-クロロフェニル) ピペラジンを用いて反応を行った後、エタノール中 4 M 塩酸-ジオキサンで処理することによって標記化合物を淡褐色結晶として得た。

融点 = 235 ~ 238 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.89(3H,s), 3.10-3.40(8H,m), 4.28(2H,d,J=5.9Hz), 4.37(2H,m), 7.05-7.20(1H,m), 7.30-7.35(3H,m), 7.44(1H,dd,J=1.3,7.9Hz), 7.63(2H,d,J=7.9Hz), 8.45(1H,t,J=5.9Hz), 11.43(1H,br.s)

IR(KBr): 3282, 2591, 1664, 1543 cm^{-1}

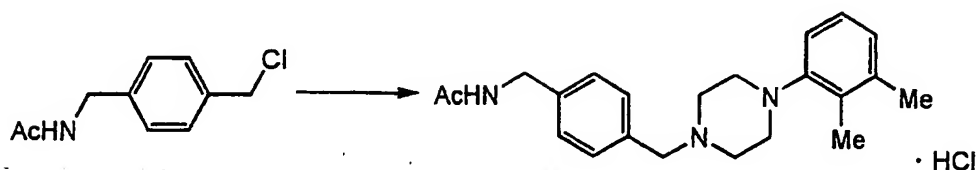
MS(EI): 357(M^+)

元素分析:

計算値 C;60.76, H;6.23, N;10.63

分析値 C;60.49, H;6.34, N;10.63

実施例 7 : N-(4-(4-(2,3-ジメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド・塩酸塩の合成



実施例 1 の (5) においてフェニルピペラジンの代わりに (2,3-ジメチルフェニル)ピペラジン・塩酸塩を用いて反応を行った後、エタノール中 4 M 塩酸-ジオキサンで処理することによって標記化合物を白色結晶として得た。

融点 = 253 ~ 255 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.89(3H,s), 2.15(3H,s), 2.21(3H,s), 3.00-3.35(8H,m), 4.28(2H,d,J=5.9Hz), 4.35(2H,s), 6.88(1H,d,J=7.9Hz), 6.92(1H,d,J=7.3Hz), 7.06(1H,dd,J=7.3,7.9Hz), 7.33(2H,d,J=8.6Hz), 7.63(2H,d,J=8.6Hz), 8.45(1H,m), 11.33(1H,br.s)

IR(KBr): 3253, 2465, 1649, 1556 cm^{-1}

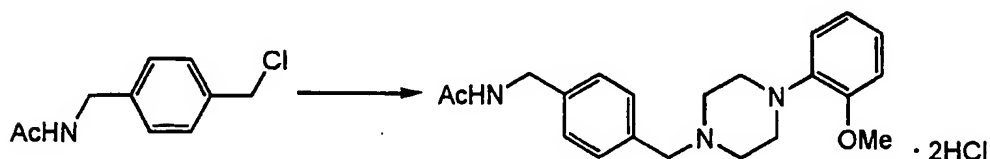
MS(EI): 351(M^+)

元素分析:

計算値 C;68.11, H;7.79, N;10.83

分析値 C;67.74, H;7.94, N;10.67

実施例 8 : N-(4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド・2塩酸塩の合成



実施例 1 の (5) においてフェニルピペラジンの代わりに (2-メトキシフ

エニル) ピペラジンをを用いて反応を行った後、塩酸-エーテルで処理し、メタノール-酢酸エチルから再結晶することによって標記化合物を白色結晶として得た。融点 = 221 ~ 223 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$: 1.89(3H,s), 3.06-3.27(4H,m), 3.31-3.35(2H,m), 3.44-3.57(2H,m), 3.78(3H,s), 4.28(2H,d,J=5.9Hz), 4.34(2H,br.s), 6.86-7.05(4H,m), 7.33(2H,d,J=8.4Hz), 7.61(2H,d,J=8.5Hz), 8.45(1H,t,J=5.9Hz), 11.33(1H,br.s)
IR(KBr): 3263, 2487, 1666, 1535 cm^{-1}

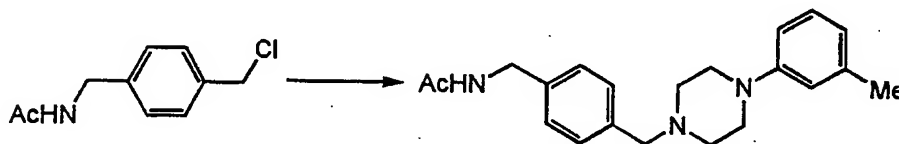
MS(EI): 353(M^+)

元素分析:

計算値 C;58.88, H;7.29, N;9.81

分析値 C;58.45, H;6.91, N;9.75

実施例 9 : N-(4-(4-(3-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) においてフェニルピペラジンの代わりに (3-メチルフェニル)ピペラジンをを用いて同様に反応・処理することによって標記化合物を淡黄色結晶として得た。融点 = 80 ~ 81 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.02(3H,s), 2.31(3H,s), 2.58(4H,dt,J=5.3,4.7Hz), 3.18(4H,dd,J=5.3,4.7Hz), 3.55(2H,s), 4.42(2H,d,J=5.3Hz), 5.72(1H,br.s), 6.67(1H,d,J=7.3Hz), 6.72(1H,d,J=7.3Hz), 6.74(1H,s), 7.13(1H,t,J=7.3Hz), 7.24(2H,d,J=7.9Hz), 7.33(2H,d,J=7.9Hz)

IR(KBr): 3317, 2815, 1633, 1537 cm^{-1}

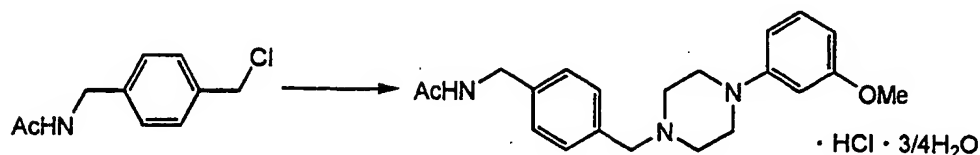
MS(EI): 337(M^+)

元素分析:

計算値 C;74.74, H;8.06, N;12.54

分析値 C;74.60, H;8.04, N;12.47

実施例 10 : N-(4-(4-(3-メトキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド・塩酸塩・3/4水和物の合成



実施例 1 の (5) においてフェニルピペラジンの代わりに (3-メトキシフェニル)ピペラジンを用いて反応を行った後、塩酸-エーテルで処理し、メタノール-酢酸エチルから再結晶することによって標記化合物を白色結晶として得た。融点=201.5~202.5℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.89(3H,s), 3.07-3.29(4H,m), 3.33-3.39(2H,m), 3.72(3H,s), 3.77-3.81(2H,m), 4.28(2H,d,J=5.9Hz), 4.34(2H,d,J=3.3Hz), 6.45(1H,ddd,J=8.6,7.9,2.0Hz), 6.49(1H,s), 6.52(1H,ddd,J=8.6,7.9,2.0Hz), 7.14(1H,ddd,J=8.6,7.9Hz), 7.33(2H,d,J=7.9Hz), 7.70(2H,d,J=7.9Hz), 8.44(1H,t,J=5.9Hz), 11.33(1H,br.s)

IR(KBr): 3280, 2464, 1643, 1556 cm^{-1}

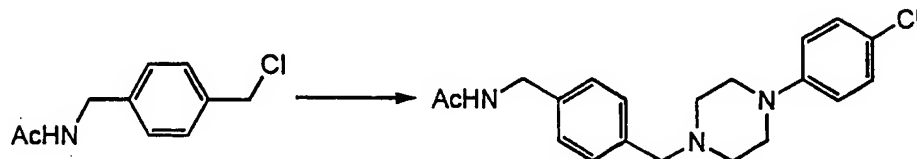
MS(EI): 353(M^+)

元素分析:

計算値 C;62.52, H;7.37, N;10.42

分析値 C;62.64, H;7.34, N;10.44

実施例 11 : N-(4-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジーン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) においてフェニルピペラジンの代わりに (4-クロロフェニル) ピペラジンをを用いて同様に反応・処理することによって標記化合物を淡黄色結晶として得た。融点 = 180.5 ~ 182℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.02(3H,s), 2.58(4H,dd,J=5.3,4.6Hz),

3.15(4H,dd,J=5.3,4.6Hz), 3.54(2H,s), 4.42(2H,d,J=5.9Hz), 5.74(1H,br.s),

6.82(2H,ddd,J=9.2,3.3,2.0Hz), 7.19(2H,ddd,J=9.2,3.3,2.0Hz),

7.24(2H,d,J=7.9Hz), 7.32(2H,d,J=7.9Hz)

IR(KBr): 3315, 2890, 1645, 1542 cm^{-1}

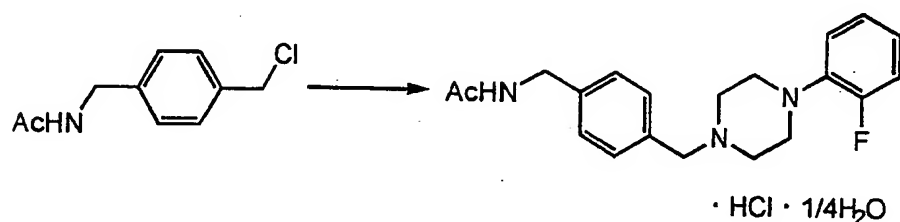
MS(EI): 357(M^+)

元素分析:

計算値 C;67.12, H;6.76, N;11.45

分析値 C;67.08, H;6.73, N;11.75

実施例 12: N-(4-(4-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド・塩酸塩・1/4水和物の合成



実施例 1 の (5) においてフェニルピペラジンの代わりに (2-フルオロフェニル) ピペラジンをを用いて反応を行った後、塩酸-エーテルで処理し、エタノール-酢酸エチル-ヘキサンの混液から再結晶することによって標記化合物を淡褐色結晶として得た。融点 = 250 ~ 252℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$: 1.89(3H,s), 3.15-3.60(8H,m), 4.28(2H,d,J=5.9Hz),

4.35(2H,br.s), 7.15(4H,m), 7.33(2H,d,J=7.9Hz), 7.62(2H,d,J=7.9Hz),

8.46(1H,t,J=5.9Hz), 11.43(1H,br.s)

IR(KBr): 3265, 2679, 1664, 1504 cm^{-1}

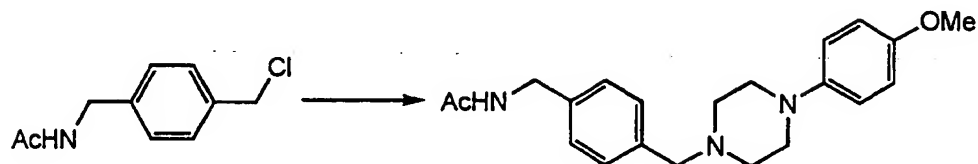
MS(EI): 341(M^+)

元素分析:

計算値 C;62.82, H;6.72, N;10.99

分析値 C;62.60, H;6.56, N;11.00

実施例 13 : N-(4-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) においてフェニルピペラジンの代わりに (4-メトキシフェニル)ピペラジンを用いて同様に反応・処理することによって標記化合物を白色結晶として得た。融点 = 137 ~ 138 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.87(3H,s), 2.50(4H,m), 2.99(4H,m), 3.48(2H,s), 3.67(3H,s), 4.23(2H,d,J=5.9Hz), 6.79(2H,d,J=9.2Hz), 6.86(2H,d,J=9.2Hz), 7.21(2H,d,J=8.6Hz), 7.27(2H,d,J=7.9Hz), 8.30(1H,t,J=5.6Hz)

IR(KBr): 3325, 1649, 1514 cm^{-1}

MS(EI): 353(M^+)

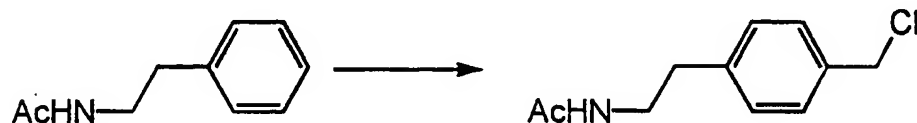
元素分析:

計算値 C;71.36, H;7.70, N;11.89

分析値 C;71.19, H;7.70, N;11.77

実施例 14 : N-(2-(4-(4-(フェニルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)エチル)アセトアミドの合成

(1) N-(2-(4-クロロメチルフェニル)エチル)アセトアミド



N-(2-フェニルエチル)アセトアミド (5.0 g) のジクロロメタン (31 ml) 溶液に四塩化チタン (17 ml) を 0~5℃ で 30 分かけて加えた。これにジクロロメチルメチルエーテル (8.4 ml) を 0~5℃ で 30 分かけて加えた。この反応液を室温で 3 時間攪拌した後、氷水 (1000 ml) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した (200 ml × 2)。酢酸エチル層を水酸化ナトリウム水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して、N-(2-(4-ホルミルフェニル)エチル)アセトアミドと N-(2-(2-ホルミルフェニル)エチル)アセトアミドを約 8 : 1 で含有する混合物 (1.4 g) を淡褐色油状物質として得た。

この混合物 (1.4 g) のエタノール (7.3 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (0.56 g) を加え、50℃ で 3 時間攪拌した。その後、2 N 塩酸 (約 20 ml) を 10℃ 以下で加えた。この混合物を水 (300 ml) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した (250 ml × 2)。酢酸エチル層を水酸化ナトリウム水 (200 ml) 及び飽和食塩水 (200 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル: メタノール: クロロホルム = 3 : 1 : 1) にて精製して、N-(2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)エチル)アセトアミドと N-(2-(2-ヒドロキシメチルフェニル)エチル)アセトアミドを約 8 : 1 で含有する混合物 (0.58 g) を黄色油状物質として得た。

この混合物 (0.58 g) とチオニルクロリド (0.30 ml) のジクロロメタン (15 ml) 溶液を 2 時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) にて精製して、標記化合物と N-(2-(2-クロロメチルフェニル)エチル)アセトアミドを約 8 : 1 で含有する混合物 (0.40 g) を白色結晶として得た。

さらに、上記と同様の方法によって標記化合物と N-(2-(2-クロロメチルフェニル)エチル)アセトアミドを約 8 : 1 で含有する白色結晶 (0.70 g) を得た後、先の結晶 (0.40 g) と合わせて酢酸エチル-イソプロピルエーテル-ヘキサンの混液から再結晶することにより、標記化合物 (0.58 g) を白色結晶として得た。融点 = 86~88℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.94(3H,s), 2.82(2H,dd,J=7.3,6.6Hz),
3.50(2H,dd,J=7.3,6.6Hz), 4.57(2H,s), 5.49(1H,br.s), 7.19(2H,d,J=8.6Hz),
7.34(2H,d,J=7.9Hz)

IR(KBr): 3297, 1633, 1543 cm^{-1}

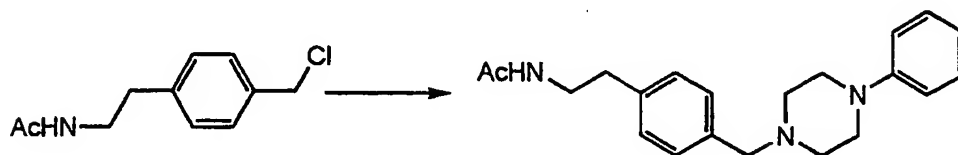
MS(EI): 211((M+1)⁺)

元素分析:

計算値 C;62.41, H;6.67, N;6.62

分析値 C;62.34, H;6.80, N;6.70

(2) N-(2-(4-(4-フェニルピペラジーン-1-イル)メチル)フェニル)エチル)アセトアミド



実施例1の(5)においてN-(4-クロロメチルフェニルメチル)アセトアミドの代わりにN-(2-(4-クロロメチルフェニル)エチル)アセトアミドを用いて同様に反応・処理することによって標記化合物を白色結晶として得た。融点=117~118℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.94(3H,s), 2.61(4H,t,J=5.3Hz), 3.15(2H,dd,J=7.3,6.6Hz),
3.20(2H,t,J=5.3Hz), 3.15(2H,dd,J=6.6,5.9Hz), 3.55(2H,s), 5.46(1H,br.s),
6.84(1H,t,J=7.3Hz), 6.92(2H,d,J=7.9Hz), 7.16(1H,d,J=7.9Hz),
7.23(2H,d,J=7.9Hz), 7.30(2H,d,J=7.9Hz)

IR(KBr): 3352, 3302, 1647, 1535 cm^{-1}

MS(EI): 337((M-1)⁺)

元素分析:

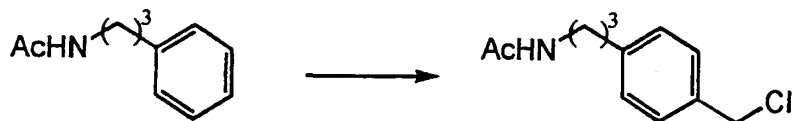
計算値 C;74.74, H;8.06, N;12.45

分析値 C;74.49, H;8.05, N;12.40

実施例15: N-(3-(4-(4-フェニルピペラジーン-1-イル)メチル

ル) フェニル) プロピル) アセトアミド・1/4水和物の合成

(1) N-(3-(4-クロロメチルフェニル)プロピル)アセトアミド



N-(3-フェニルプロピル)アセトアミド(10.14 g)のジクロロメタン(130 ml)溶液に四塩化チタン(28 ml)を5~7℃で30分かけて加えた。これにジクロロメチルメチルエーテル(18 ml)のジクロロメタン(20 ml)溶液を5~8℃で30分かけて加えた。この反応液を室温で3時間攪拌した後、氷水(1000 ml)に注ぎ、クロロホルムにて抽出した(500 ml×2)。クロロホルム層を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=2:1→メタノール:クロロホルム=3:97)にて精製して、N-(3-(4-ホルミルフェニル)プロピル)アセトアミドとN-(3-(2-ホルミルフェニル)プロピル)アセトアミドを約6:1で含有する混合物(10.85 g)を黄色油状物質として得た。

この混合物(10.85 g)のエタノール(100 ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(2.0 g)を5℃で15分かけて加えた。室温で1時間攪拌した後、2N塩酸(約20 ml)を10℃以下で加えた。この混合物を水(300 ml)に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した(250 ml×2)。酢酸エチル層を飽和重曹水(200 ml)及び飽和食塩水(200 ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;メタノール:クロロホルム=4:96)にて精製して、N-(3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)プロピル)アセトアミドとN-(3-(2-ヒドロキシメチルフェニル)プロピル)アセトアミドを約6:1で含有する混合物(4.36 g)を白色結晶として得た。

この混合物(1.428 g)とチオニルクロリド(0.60 ml)のクロロ

ホルム (50 ml) 溶液を 2 時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; メタノール: クロロホルム = 3 : 97) にて精製して、標記化合物と N-(3-(2-クロロメチルフェニル)プロピル)アセトアミドを約 6 : 1 で含有する混合物 (1.26 g) を白色結晶として得た。この結晶 (0.98 g) を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより、標記化合物 (0.23 g) を白色結晶として得た。

融点 = 89 ~ 90 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.82(2H, tt, $J=7.4, 7.4\text{Hz}$), 1.94(3H, s), 2.65(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.27(2H, dt, $J=6.8\text{Hz}$), 4.56(2H, s), 5.55(1H, br.s), 7.17(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.29(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$)

IR(KBr): 3298, 1639, 1551 cm^{-1}

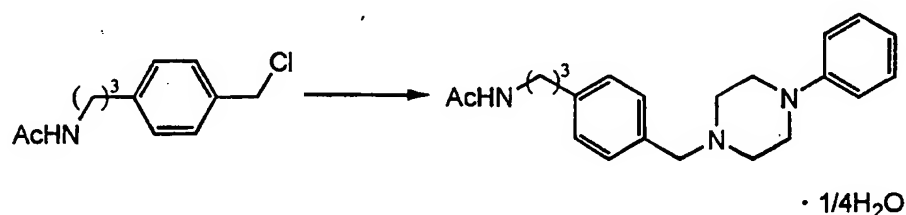
MS(EL): 226((M+1) $^+$)

元素分析:

計算値 C;63.85, H;7.14, N;6.21

分析値 C;63.69, H;7.17, N;6.20

(2) N-(3-(4-(4-フェニルピペラジニン-1-イル)メチル)フェニル)プロピル)アセトアミド・1/4水和物



実施例 1 の (5) において N-(4-クロロメチルフェニルメチル)アセトアミドの代わりに N-(3-(4-クロロメチルフェニル)プロピル)アセトアミドを用いて同様に反応・処理することによって標記化合物を白色結晶として得た。融点 = 117 ~ 118 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.83(2H, tt, $J=7.4, 7.4\text{Hz}$), 1.94(3H, s), 2.62(6H, m), 3.19(4H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 3.27(2H, dt, $J=6.8, 6.8\text{Hz}$), 3.53(2H, s), 5.48(1H, br.s),

6.84(1H,t,J=7.2Hz), 6.91(2H,d,J=7.1Hz), 7.14(2H,d,J=7.9Hz), 7.25(4H,m)

IR(KBr): 3323, 2941, 1641, 1601, 1537 cm^{-1}

MS(EI): 351($\text{M}+1$)⁺

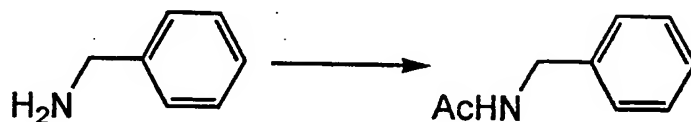
元素分析:

計算値 C;74.23, H;8.35, N;11.80

分析値 C;74.27, H;8.26, N;11.89

実施例 16 : N-(4-(1-(4-フェニルピペラジン-1-イル)エチル)フェニルメチル)アセトアミド・2塩酸塩の合成

(1) N-フェニルメチルアセトアミド



ベンジルアミン (98.1 g) の塩化メチレン (100 ml) 溶液に水酸化ナトリウム (44 g) の水溶液 (200 ml) を加え、更に攪拌しながら塩化アセチル (78 ml) を 15~20℃ で 1 時間かけて加えた。この反応液を室温で 30 分攪拌した後、クロロホルムにて抽出した (100 ml × 2)。クロロホルム層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して白色固体 (160 g) を得た。得られた固体をヘキサン：酢酸エチル (2 : 1, 750 ml) にて結晶化することにより、標記化合物 (125.7 g) を白色結晶として得た。融点 = 61~62℃

¹H-NMR(CDCl_3) δ : 2.00(3H,s), 4.41(2H,d,J=5.3Hz), 5.95(1H,br.s), 7.20-7.35(5H,m)

IR(KBr): 3298, 1645, 1552 cm^{-1}

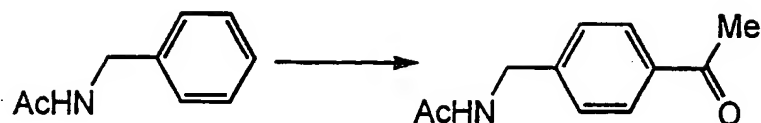
MS(EI): 149(M^+)

元素分析:

計算値 C;72.46, H;7.43, N;9.39

分析値 C;72.40, H;7.32, N;9.35

(2) N-[(4-アセチルフェニル)メチル]アセトアミド

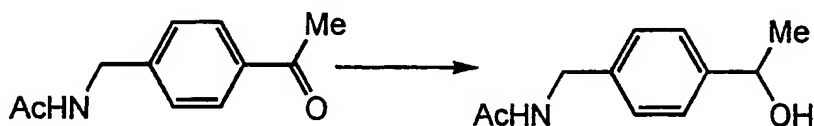


塩化アルミニウム (22.3 g) のジクロロエタン (40 ml) 懸濁液に塩化アセチル (7.1 ml) を加えた。これに N-フェニルメチルアセトアミド (10 g) のジクロロエタン (20 ml) 溶液を 10~15℃ で 20 分かけて加えた。この反応液を室温で 6 時間攪拌した後、氷水 (100 ml) に注ぎ、クロロホルムにて抽出した (100 ml × 3)。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して黒褐色油状物質 (15.5 g) を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 20:1) にて精製することにより、標記化合物 (6.48 g) を黒褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.04(3H,s), 2.57(3H,s), 4.46(2H,d,J=5.9Hz), 6.30(1H,br.s), 7.34(2H,d,J=7.9Hz), 7.88(2H,d,J=7.9Hz)

MS(EI): 191(M^+)

(3) N-{[4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]メチル}アセトアミド



N-[(4-アセチルフェニル)メチル]アセトアミド (6.1 g) のメタノール (50 ml) 溶液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (1.2 g) を加えた。この反応液を 5~7℃ で 2 時間攪拌した後、2% 塩酸を加え酢酸エチルにて抽出した (100 ml × 3)。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して褐色油状物質 (6.3 g) を得た。

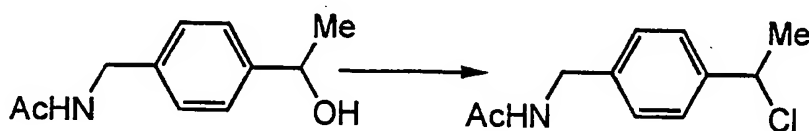
得られた褐色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール＝9：1）にて精製することにより、標記化合物（5.98g）を淡褐色油状物質として得た。融点＝61～62℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.46(3H,d,J=6.6Hz), 1.97(3H,s), 2.55(1H,br.s), 4.35(2H,d,J=5.9Hz), 4.85(1H,q,J=6.6Hz), 6.15(1H,br.s), 7.21(2H,d,J=7.9Hz), 7.31(2H,d,J=7.9Hz)

IR(neat): 3302, 2971, 1651, 1556 cm^{-1}

MS(EI): 193(M^+)

(4) N- { [4- (1-クロロエチル) フェニル] メチル} アセトアミド

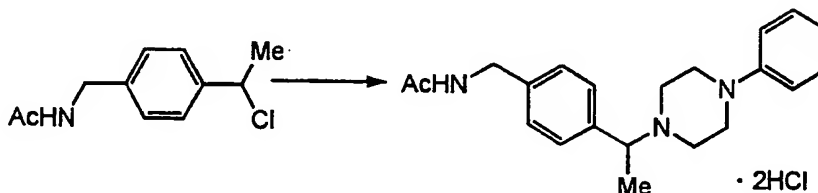


N- { [4- (1-ヒドロキシエチル) フェニル] メチル} アセトアミド（5.7g）、塩化チオニル（2.6ml）のクロロホルム（50ml）溶液を1.5時間加熱還流した。溶媒を留去して褐色油状物質（6.7g）を得た。得られた褐色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール＝20：1）にて精製することにより、標記化合物（5.5g）を淡褐色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.83(3H,d,J=7.3Hz), 2.01(3H,s), 4.40(2H,d,J=4.6Hz), 5.07(1H,q,J=7.3Hz), 6.12(1H,br.s), 7.26(2H,d,J=8.6Hz), 7.38(2H,d,J=8.6Hz)

MS(EI): 211(M^+)

(5) N- (4- (1- (4-フェニルピペラジーン-1-イル) エチル) フェニルメチル) アセトアミド・2塩酸塩



実施例 1 の (5) において N- (4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミドの代わりに N- { [4- (1-クロロエチル) フェニル] メチル} アセトアミドを用い反応を行った後、エタノール中 4 M 塩酸-ジオキサンで処理することによって標記化合物を白色結晶として得た。

融点 = 233 ~ 235 °C (分解)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.74(3H,d,J=6.6Hz), 1.89(3H,s), 2.80-3.20(4H,m),

3.38(1H,m), 3.65-3.85(3H,m), 4.27(2H,d,J=5.9Hz), 4.51(1H,m),

6.86(1H,t,J=7.3Hz), 6.96(2H,d,J=7.9Hz), 7.25(2H,dd,J=7.3,8.6Hz),

7.34(2H,d,J=7.9Hz), 7.65(2H,d,J=7.9Hz), 8.47(1H,m), 11.71(1H,br.s)

IR(KBr): 3296, 3061, 2397, 1668, 1542 cm⁻¹

MS(EI): 337(M⁺)

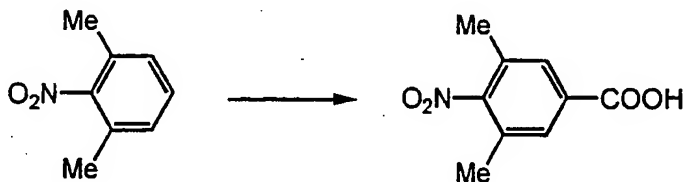
元素分析:

計算値 C;61.46, H;7.12, N;10.24

分析値 C;61.41, H;7.20, N;10.32

実施例 17: N- ((2, 6-ジメチル-4- ((4-フェニルピペラジーン-1-イル) メチル) フェニル) メチル) アセトアミド 1/5 水和物の合成

(1) 4-ニトロメシチレンカルボン酸



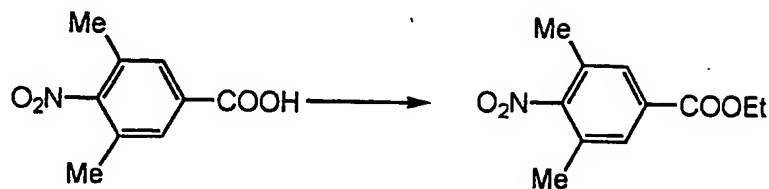
無水クロム酸 (40 g) の酢酸 (450 ml) 溶液にニトロメシチレン (20 g) の酢酸 (50 ml) 溶液を 65 ~ 70 °C で 20 分かけて加えた。この反応液を 65 ~ 70 °C で 3 時間 30 分攪拌した後、イソプロピルアルコール (45 ml) を加えて、さらに 50 °C で 30 分攪拌した。この反応液に水を加えて全量を 500 ml とした後、氷冷した。析出した結晶を濾取し、標記化合物 (13 g) を淡緑色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 2.37(6\text{H}, \text{s}), 7.89(2\text{H}, \text{s})$

IR(KBr): 2968, 2930, 1696, 1602, 1535 cm^{-1}

MS(EI): 195(M^+)

(2) 4-ニトロメシチレンカルボン酸エチル



4-ニトロメシチレンカルボン酸 (13 g) のエタノール (50 ml) 溶液に 28% 塩酸-エタノール (50 ml) 溶液を加え、2 時間加熱還流した。この反応液を濃縮した後、酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1) にて精製して、標記化合物 (7.7 g) を淡褐色結晶として得た。

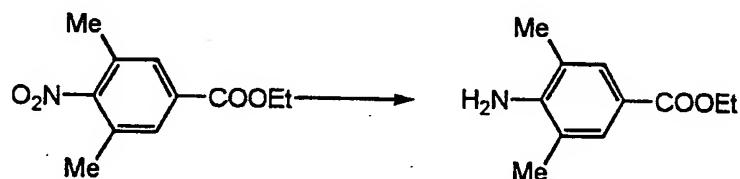
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 1.41(3\text{H}, \text{t}, J=4\text{Hz}), 2.35(6\text{H}, \text{s}), 4.40(2\text{H}, \text{q}, J=4\text{Hz}),$

7.81(2H, s)

IR(KBr): 3077, 2998, 1725, 1606, 1524 cm^{-1}

MS(EI): 223(M^+)

(3) 4-アミノメシチレンカルボン酸エチル



4-ニトロメシチレンカルボン酸エチル (7.7 g) の酢酸エチル (300 ml) 溶液に 10% パラジウム炭素 (3 g) を加え、水素気流下、3 時間 30 分攪拌した。反応液から触媒を濾去し、濾液を水及び飽和食塩水にて洗浄した。

無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して、標記化合物（6.6 g）を淡褐色結晶として得た。

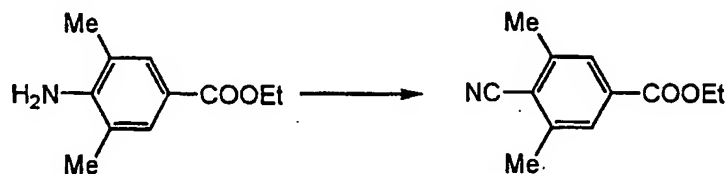
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.37(3H,t,J=4Hz), 2.20(6H,s), 3.96(2H,br.s),

4.32(2H,q,J=4Hz), 7.66(2H,s)

IR(KBr): 3506, 3398, 1692, 1627 cm^{-1}

MS(EI): 193(M^+)

(4) 4-シアノメシチレンカルボン酸エチル



4-アミノメシチレンカルボン酸エチル（6.6 g）の濃塩酸（50 ml）溶液に、亜硫酸ナトリウム（2.6 g）の水（15 ml）溶液を0～5℃にて30分かけて加え、0℃にて1時間攪拌した。この反応溶液に炭酸ナトリウムを加えて中和した後、酢酸エチル（100 ml）を加えた。シアン化銅（6.8 g）の水（100 ml）溶液にシアン化カリウム（18 g）を加え、0℃にて30分攪拌した後、0～5℃にて上記反応溶液を加え、さらに0℃にて1時間攪拌した。この反応溶液を酢酸エチルにて抽出し、重曹水及び飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、標記化合物（5.5 g）を淡褐色結晶として得た。

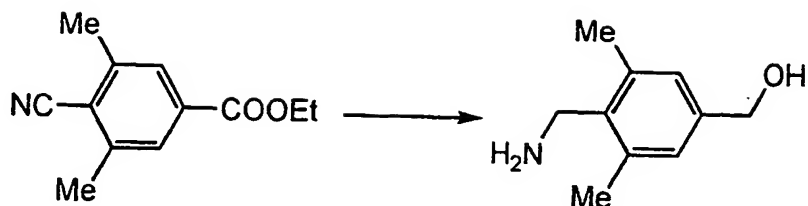
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.39(3H,t,J=4Hz), 2.57(6H,s), 4.37(2H,q,J=4Hz),

7.76(2H,s)

IR(KBr): 3056, 2222, 1716, 1585 cm^{-1}

MS(EI): 203(M^+)

(5) 4-アミノメチルー3,5-ジメチルベンジルアルコール



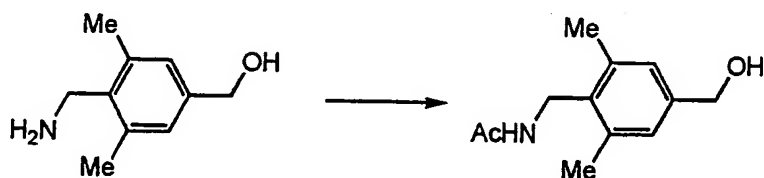
水素化リチウムアルミニウム (2.1 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、4-シアノメシチレンカルボン酸エチル (2.9 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を 0℃ にて加え、6 時間加熱還流した。この反応溶液に氷冷下、50% (v/v) テトラヒドロフラン水を加え、室温にて 30 分攪拌した。セライトにて反応溶液から触媒を濾去し、溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール-イソプロピルエーテルから再結晶して、標記化合物 (5.5 g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.52(3H, br.s), 2.39(6H, s), 3.85(2H, s), 4.59(2H, s), 7.03(2H, s)

IR(KBr): 3294, 2927, 2858, 1647, 1554 cm^{-1}

MS(EI): 164(M^+)

(6) N-(4-ヒドロキシメチル-2,6-ジメチルフェニル)メチルアセトアミド



4-アミノメチル-3,5-ジメチルベンジルアルコール (2.3 g) の酢酸エチル (70 ml) 溶液に、炭酸カリウム (2.0 g) の水 (35 ml) 溶液を加えた。この溶液に氷冷下、塩化アセチル (0.95 ml) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。この反応溶液を酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール-酢酸エチルから再結晶して、標記化合物 (2.0 g) を白色結晶

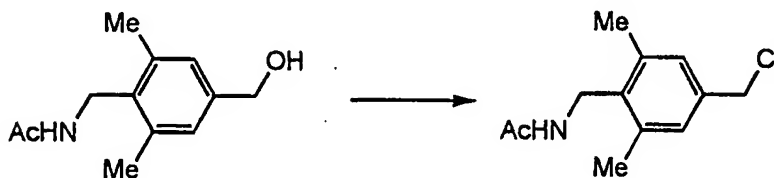
として得た。融点=193.5~194.5℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.97(3H,s), 2.36(6H,s), 4.44(2H,d,J=4.6Hz), 4.62(2H,s), 5.27(1H,br.s), 7.06(2H,s)

IR(KBr): 3286, 2951, 1632, 1537 cm^{-1}

MS(EI): 207(M^+)

(7) N-((4-クロロメチル-2,6-ジメチルフェニル)メチル)アセトアミド



N-((4-ヒドロキシメチル-2,6-ジメチルフェニル)メチル)アセトアミド(1.0g)のジクロロメタン(12ml)溶液に、塩化チオニル(0.88ml)を加え、室温にて3時間攪拌した。この反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。重曹水及び飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して、標記化合物(1.0g)を白色結晶として得た。

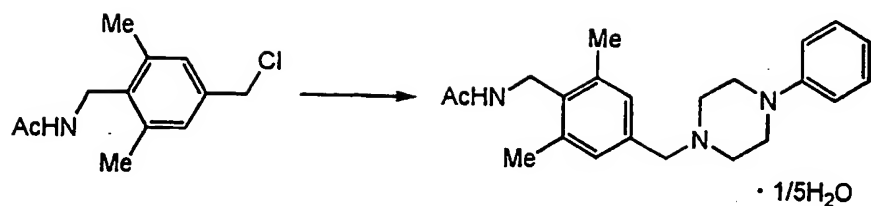
融点=193~194.5℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.97(3H,s), 2.36(6H,s), 4.44(2H,d,J=4.6Hz), 4.50(2H,s), 5.26(1H,br.s), 7.06(2H,s)

IR(KBr): 3284, 1633, 1538 cm^{-1}

MS(EI): 225(M^+)

(8) N-(4-(4-フェニルピペラジン-1-イルメチル)-2,6-ジメチルフェニルメチル)アセトアミド・1/5水和物



実施例 1 の (5) において N- (4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミドの代わりに N- ((4-クロロメチル-2, 6-ジメチルフェニル) メチル) アセトアミドを用いて同様に反応・処理することによって標記化合物を白色結晶として得た。融点=159~160. 5℃

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.97(3H,s), 2.36(6H,s), 2.60(4H,dd,J=5.3,4.6Hz), 3.20(4H,dd,J=5.3,4.6Hz), 3.48(2H,s), 4.46(2H,d,J=4.6Hz), 5.27(1H,br.s), 6.86(1H,dt,J=7.3,1.3Hz), 6.92(2H,dd,J=7.3,1.3Hz), 7.04(2H,s), 7.21-7.29(2H,m)

IR(KBr): 3269, 2952, 1600, 1546 cm⁻¹

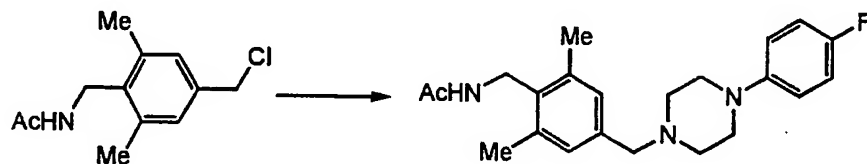
MS(ED): 351(M⁺)

元素分析:

計算値 C;74.41, H;8.35, N;11.83

分析値 C;74.63, H;8.32, N;11.79

実施例 18 : N- (4- (4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イルメチル) -2, 6-ジメチルフェニルメチル) アセトアミドの合成



実施例 17 の (8) において 1-フェニルピペラジンの代わりに 1- (4-フルオロフェニル) ピペラジンを用いて同様に反応・処理することによって標記化合物を白色結晶として得た。融点=163~164℃

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.98(3H,s), 2.36(6H,s), 2.60(4H,dd,J=5.3,4.6Hz),

3.12(4H,dd,J=5.3,4.6Hz), 3.48(2H,s), 4.45(2H,d,J=4.6Hz), 5.25(1H,br.s),
6.83-6.98(4H,m), 7.03(2H,s)

IR(KBr): 3323, 2947, 1645, 1531 cm^{-1}

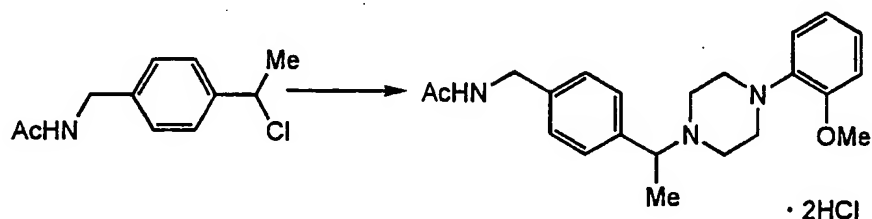
MS(EI): 369(M^+)

元素分析:

計算値 C;71.52, H;7.64, N;11.37

分析値 C;71.22, H;7.71, N;11.28

実施例 19 : N-(4-(1-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)フェニルメチル)アセトアミド・2塩酸塩の合成



実施例 1 の (5) において N-(4-クロロメチルフェニルメチル)アセトアミドの代わりに N-(4-(1-クロロエチル)フェニル)メチル)アセトアミドを、1-フェニルピペラジンの代わりに 1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンを用い反応を行った後、エタノール中 4 M 塩酸-ジオキサンで処理することによって標記化合物を白色結晶として得た。

融点 = 220 ~ 223 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.75(3H,d,J=6.6Hz), 1.90(3H,s), 2.90-3.25(4H,m),
3.40-3.60(3H,m), 3.77(3H,s), 3.82(1H,m), 4.28(1H,d,J=5.3Hz), 4.53(1H,m),
6.85-7.10(4H,m), 7.35(2H,d,J=7.9Hz), 7.68(2H,d,J=8.6Hz),
8.53(1H,t,J=5.3Hz), 11.81(1H,br.s)

IR(KBr): 3286, 3253, 2983, 2404, 1668 cm^{-1}

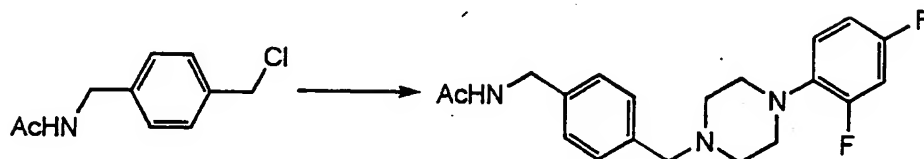
MS(EI): 367(M^+)

元素分析:

計算値 C;60.00, H;7.09, N;9.54

分析値 C;60.07, H;7.19, N;9.61

実施例 20 : N-(4-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) においてフェニルピペラジンの代わりに (2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン・2 塩酸塩を用いて同様に反応・処理することによって標記化合物を淡褐色結晶として得た。融点 = 94 ~ 95 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.02(3H,s), 2.61(4H,dd,J=5.28,4.62Hz),

3.04(4H,dd,J=5.3,4.6Hz), 3.56(2H,s), 4.42(2H,d,J=5.9Hz), 5.71(1H,br.s),

6.73-6.93(3H,m), 7.24(2H,d,J=7.9Hz), 7.32(2H,d,J=7.9Hz)

IR(KBr): 3307, 2939, 2821, 1645, 1556 cm^{-1}

MS(EI): 359(M^+)

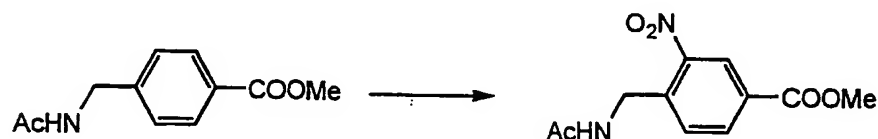
元素分析:

計算値 C;66.84, H;6.45, N;11.69

分析値 C;66.84, H;6.43, N;11.66

実施例 21 : N-(2-ニトロ-4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成

(1) 4-アセトアミドメチル-3-ニトロ安息香酸メチル



発煙硝酸 (70 ml) と濃硫酸 (70 ml) の混合物 (混酸) に、4-アセトアミドメチル安息香酸メチル (54 g) を 7 ~ 15 °C で 1.5 時間かけて加

えた。この反応液を室温で1時間攪拌した後、氷水（600ml）に注ぎクロロホルムにて抽出した（300ml×3）。抽出液を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して黄色油状物質（75g）を得た。得られた黄色油状物質を酢酸エチル（50ml）にて結晶化し、ヘキサン／酢酸エチル（1：1、600ml）から再結晶することにより、標記化合物（45.5g）を淡黄色結晶として得た。

融点=100～102℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.02(3H,s), 3.97(3H,s), 4.71(2H,d,J=6.6Hz), 6.38(1H,m), 7.76(1H,d,J=7.9Hz), 8.24(1H,dd,J=1.3,7.9Hz), 8.67(1H,d,J=1.3Hz)

IR(KBr): 3280, 1735, 1648, 1533, 1434 cm^{-1}

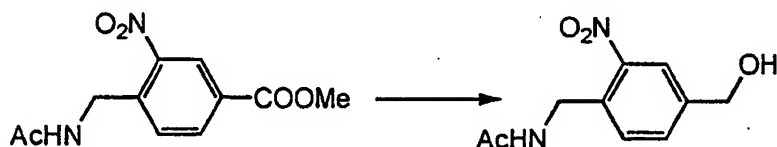
MS(EI): 253((M+1)⁺)

元素分析:

計算値 C;52.38, H;4.80, N;11.11

分析値 C;52.33, H;4.79, N;11.11

(2) N-(4-ヒドロキシメチル-2-ニトロフェニルメチル)アセトアミド



4-アセトアミドメチル-3-ニトロ安息香酸メチル（20g）と水素化ホウ素リチウム（1.7g）のテトラヒドロフラン（200ml）溶液を40～50℃で2.5時間攪拌した。この反応液を水（150ml）に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した（100ml×3）。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して黄色油状物質（15.5g）を得た。得られた黄色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール=9：1）にて精製して淡褐色固体（13.5g）を得た。得られた固体を酢酸エチル／エタノール／ヘキサン（30：2：5）に

て結晶化することにより、標記化合物（12 g）を黄白色結晶として得た。

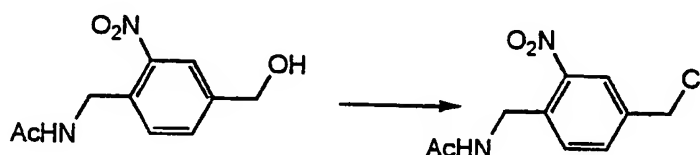
融点 = 133 ~ 135 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.90(3H,s), 4.51(2H,d,J=5.9Hz), 4.58(2H,d,J=5.3Hz), 5.47(1H,t,J=5.3Hz), 7.49(1H,d,J=7.9Hz), 7.64(1H,d,J=7.9Hz), 7.96(1H,s), 8.39(1H,m)

IR(KBr): 3290, 1656, 1558, 1529 cm^{-1}

MS(EI): 225($\text{M}+1$) $^+$

(3) N- (4-クロロメチル-2-ニトロフェニルメチル) アセトアミド

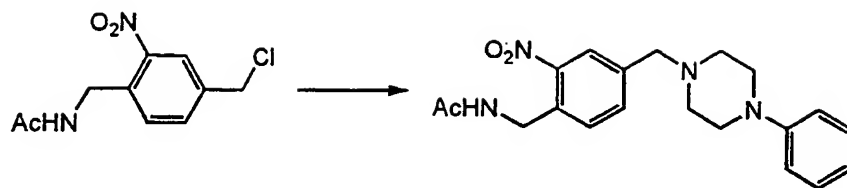


N- (4-ヒドロキシメチル-2-ニトロフェニルメチル) アセトアミド (9.1 g)、トリエチルアミン (6.2 ml) およびジメチルアミノピリジン (0.99 g) のジクロロメタン (150 ml) - テトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、氷冷下 p-トルエンスルホンル クロリド (8.5 g) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して黄色油状物質 (15.5 g) を得た。得られた黄色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 20 : 1) にて精製して標記化合物 (12 g) を淡褐色固体 (7.8 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.90(3H,s), 4.52(2H,d,J=5.9Hz), 4.87(2H,s), 7.54(1H,d,J=8.6Hz), 7.79(1H,dd,J=1.3,8.6Hz), 8.12(1H,d,J=1.3Hz), 8.43(1H,m)

MS(EI): 243(M^+)

(4) N- (2-ニトロ-4- ((4-フェニルピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミド



N-(4-(4-クロロメチル-2-ニトロフェニルメチル)アセトアミド (1.4 g)、フェニルピペラジン (0.8 ml) および炭酸カリウム (0.6 g) のジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液を 60℃ で 4 時間攪拌した。反応液を水 (150 ml) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して淡黄色固体を得た。得られた淡黄色固体を酢酸エチルにて結晶化することにより標記化合物 (1.3 g) を淡黄白色結晶として得た。融点 = 135 ~ 136℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.90(3H,s), 2.50-2.60(4H,m), 3.10-3.15(4H,m), 3.62(2H,s), 4.51(2H,d,J=5.9Hz), 6.77(1H,m), 6.91(2H,d,J=7.9Hz), 7.20(2H,m), 7.50(1H,d,J=7.9Hz), 7.68(1H,dd,J=1.3,7.9Hz), 7.97(1H,d,J=1.3Hz), 8.40(1H,t,J=5.9Hz)

IR(KBr): 3251, 3080, 2823, 1641, 1599 cm^{-1}

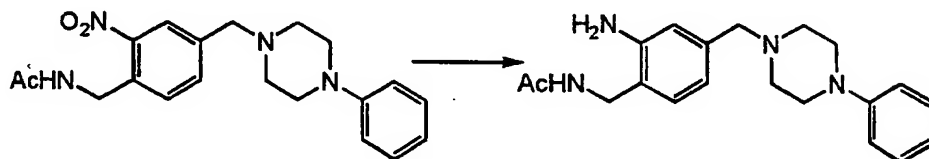
MS(ED): 368(M^+)

元素分析:

計算値 C;65.20, H;6.57, N;15.21

分析値 C;65.17, H;6.58, N;15.12

実施例 22: N-(2-アミノ-4-((4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成



N-(2-ニトロ-4-((4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド (0.5 g) および含水ラネーニッケル (0.

5 g) のエタノール (8 ml) 溶液に、ヒドラジン 1 水和物 (0.7 ml) を室温で滴下して、1 時間加熱還流した。ラネーニッケルをセライト濾過により除去した後、溶媒を留去して白色固体 (0.48 g) を得た。得られた白色固体をヘキサン/酢酸エチル (1 : 1, 100 ml) にて結晶化することにより、標記化合物 (45.5 g) を白色結晶として得た。融点 = 148 ~ 149 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.85(3H,s), 2.40-2.55(4H,m), 3.05-3.15(4H,m), 3.35(2H,s), 4.08(2H,d,J=5.9Hz), 5.05(2H,s), 6.46(1H,dd,J=1.3,5.9Hz), 6.62(1H,d,J=1.3Hz), 6.76(1H,t,J=7.3Hz), 6.89-6.93(3H,m), 7.15-7.25(2H,m), 8.21(1H,t,J=5.9Hz)

IR(KBr): 3336, 3239, 2809, 1623, 1523 cm^{-1}

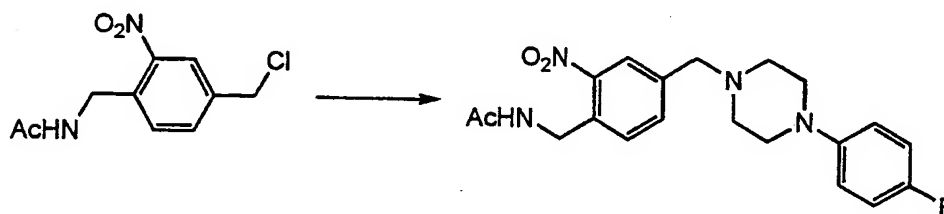
MS(EI): 338(M^+)

元素分析:

計算値 C;70.98, H;7.74, N;16.55

分析値 C;70.85, H;7.77, N;16.33

実施例 23 : N-(4-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-ニトロフェニルメチル)アセトアミドの合成



実施例 21 の (4) においてフェニルピペラジンの代わりに (4-フルオロフェニル) ピペラジン・2 塩酸塩を用いることによって標記化合物を黄色結晶として得た。融点 = 112 ~ 114 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.91(3H,s), 2.45-2.55(4H,m), 3.05-3.15(4H,m), 3.62(2H,s), 4.52(2H,d,J=5.9Hz), 6.90-7.00(2H,m), 7.00-7.07(2H,m), 7.51(1H,d,J=7.9Hz), 7.68(1H,dd,J=1.3,7.9Hz), 7.97(1H,d,J=1.3Hz), 8.40(1H,t,J=5.9Hz)

IR(KBr): 3253, 2831, 1639, 1562 cm^{-1}

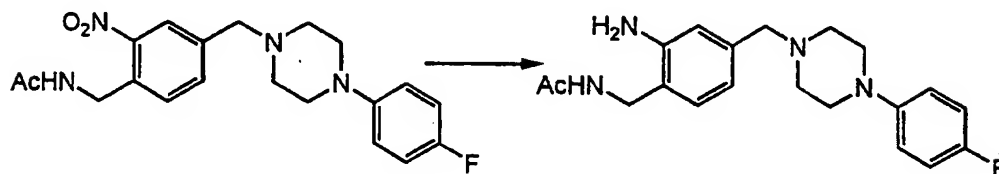
MS(EI): 386(M^+)

元素分析:

計算値 C;62.16, H;6.00, N;14.50

分析値 C;61.80, H;5.97, N;14.13

実施例 24 : N-(2-アミノ-4-((4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成



実施例 22 において N-(2-ニトロ-4-((4-フェニルピペラジーン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの代わりに N-(4-((4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル)メチル)-2-ニトロフェニルメチル)アセトアミドを用いることによって標記化合物を黄白色結晶として得た。融点 = 163 ~ 164 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.85(3H,s), 2.45-2.55(4H,m), 3.00-3.10(4H,m), 3.33(2H,s), 4.08(2H,d,J=6.6Hz), 5.05(2H,s), 6.46(1H,dd,J=1.3,7.3Hz), 6.61(1H,d,J=1.3Hz), 6.89-6.95(3H,m), 6.99-7.06(2H,m), 8.21(1H,t,J=5.9Hz)

IR(KBr): 3311, 3241, 2836, 1626, 1510 cm^{-1}

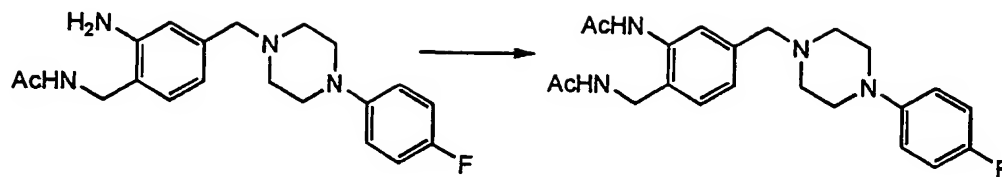
MS(EI): 356(M^+)

元素分析:

計算値 C;67.39, H;7.07, N;15.72

分析値 C;67.56, H;7.14, N;15.59

実施例 25 : N-(2-アセトアミド-4-((4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成



N-(2-アミノ-4-((4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド(1.65g)、無水酢酸(0.52ml)およびトリエチルアミン(0.77ml)の塩化メチレン(20ml)溶液を3時間加熱還流した。反応液を水(150ml)に注ぎ、クロロホルムにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して褐色油状物質を得た。得られた褐色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;クロロホルム:メタノール=20:1)にて精製して淡褐色固体(1.5g)を得た。この淡褐色固体を酢酸エチルにて結晶化することにより標記化合物(1.1g)を淡黄色結晶として得た。
融点=145~146℃

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$: 1.89(3H,s), 2.07(3H,s), 2.45-2.55(4H,m), 3.00-3.10(4H,m), 3.47(2H,s), 4.20(2H,d,J=5.9Hz), 6.88-6.98(2H,m), 6.99-7.07(3H,m), 7.20(1H,d,J=7.9Hz), 7.66(1H,s), 8.48(1H,t,J=5.9Hz), 9.82(1H,s)
IR(KBr): 3288, 2819, 1673, 1626, 1587 cm^{-1}

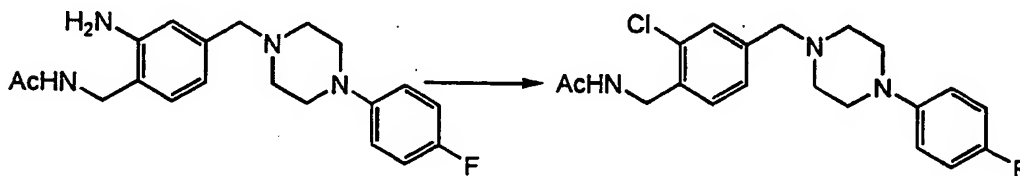
MS(ED): 398(M^+)

元素分析:

計算値 C;66.31, H;6.83, N;14.06

分析値 C;66.06, H;6.78, N;13.94

実施例26: N-(2-クロロ-4-((4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成



亜硝酸ナトリウム (213 mg) の水溶液 (2 ml) に、N-(2-アミノ-4-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド (1.1 g) の濃塩酸 (5 ml) 溶液を氷冷下で加え、同温で40分間攪拌した。この反応液を塩化第一銅 (183 mg) の濃塩酸 (2 ml) 溶液に10分間かけて加え、室温で2時間攪拌した。この反応液を水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して緑色油状物質 (1.4 g) を得た。得られた緑色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール=20:1) にて精製して淡褐色固体 (0.9 g) を得た。この淡褐色固体を酢酸エチル/ヘキサンにて結晶化することにより標記化合物 (0.75 g) を黄色結晶として得た。

融点=141~142℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.90(3H,s), 2.45-2.55(4H,m), 3.00-3.10(4H,m), 3.51(2H,s), 4.30(2H,d,J=5.9Hz), 6.85-6.95(2H,m), 6.95-7.05(2H,m), 7.22-7.32(2H,m), 7.38(1H,s), 8.32(1H,t,J=5.9Hz)

IR(KBr): 3267, 2827, 1653, 1554, 1512 cm^{-1}

MS(EI): 375(M^+)

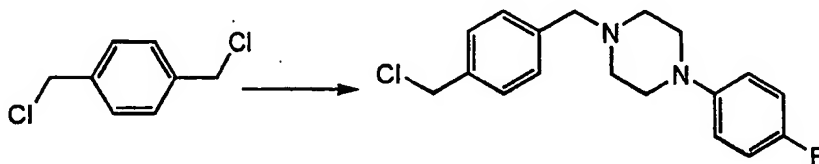
元素分析:

計算値 C;63.91, H;6.17, N;11.18

分析値 C;63.85, H;6.16, N;11.23

実施例27: N-(2-(4-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)エチル)アセトアミドの合成

(1) 4-(4-(4-クロロメチルフェニル)メチル)-1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン



1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン・2塩酸塩の水溶液(100ml)に水酸化ナトリウム(10g)水溶液(50ml)を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して白色の固体(約20g)を得た。この固体(1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン)、 α, α' -ジクロロ-p-キシレン(20.0g)および炭酸カリウムのジメチルホルムアミド(150ml)溶液を75℃で2時間攪拌した。氷水(500ml)に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した(400ml \times 2)。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル:ヘキサン=1:3)にて精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより標記化合物(10.66g)を白色結晶として得た。

融点=81~83℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.60(4H,t,J=5.3Hz), 3.11(4H,t,J=4.9Hz), 3.56(2H,s), 4.58(2H,s), 6.90(4H,m), 7.35(4H,s)

IR(KBr): 2947, 2839, 2773, 1514 cm^{-1}

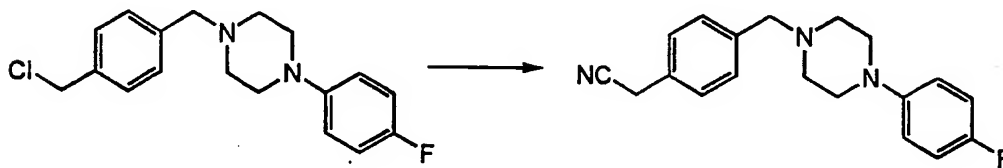
MS(EI): 318(M^+)

元素分析:

計算値 C;67.81, H;6.32, N;8.79

分析値 C;67.80, H;6.34, N;8.75

(2) 2-(4-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イルメチル)フェニル)アセトニトリル



4-(4-(4-クロロメチルフェニル)メチル)-1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン(10.0g)、青酸ナトリウム(1.72g)、および触媒量のヨウ化ナトリウムのジメチルホルムアミド(50ml)溶液を70℃で3

時間攪拌した。氷水（200 ml）に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した（300 ml × 2）。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル：ヘキサン＝1：2）にて精製し、さらに酢酸エチル－ヘキサンから再結晶することにより標記化合物（6.50 g）を淡黄色結晶として得た。

融点＝111～113℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.60(4H,t,J=5.0Hz), 3.11(4H,t,J=4.9Hz), 3.56(2H,s), 3.73(2H,s), 6.89(4H,m), 7.29(2H,d,J=7.9Hz), 7.37(2H,d,J=7.9Hz)

IR(KBr): 2946, 2816, 2775, 2248, 1514 cm^{-1}

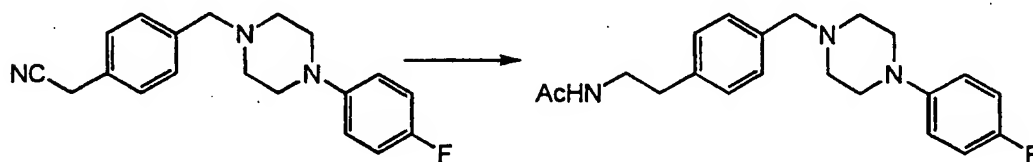
MS(EI): 291(M-F) $^{+}$

元素分析:

計算値 C;73.76, H;6.52, N;13.58

分析値 C;73.98, H;6.52, N;13.52

(3) N－（2－（4－（（4－（4－フルオロフェニル）ピペラジン－1－イル）メチル）フェニル）エチル）アセトアミド



水素化リチウムアルミニウム（0.74 g）のテトラヒドロフラン（30 ml）溶液に、2－（4－（4－（4－フルオロフェニル）ピペラジン－1－イルメチル）フェニル）アセトニトリル（2.0 g）のテトラヒドロフラン（30 ml）溶液を5～10℃にて加え、4時間加熱還流した。この反応溶液に氷冷下飽和硫酸ナトリウム水溶液（10 ml）を加えた。不溶物を濾去し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル：ヘキサン＝3：1；メタノール：クロロホルム＝1：9その後1：6）にて精製することにより、4－（4－（2－アミノエチル）フェニル）－1－（4－フルオロフェニル）ピペラジン（0.59 g）を得た。この化合物

のジクロロメタン溶液 (20 ml) にトリエチルアミン (0.24 ml) と無水酢酸 (0.21 ml) を加えて室温で10分放置した後、氷水 (100 ml) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した (100 ml × 2)。酢酸エチル層を飽和食塩水 (100 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、得られた粗結晶を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶することにより標記化合物 (416 mg) を淡褐色結晶として得た。融点 = 121 ~ 123 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.94(3H,s), 2.61(4H,t,J=5.0Hz), 2.81(2H,t,J=6.9Hz), 3.12(4H,t,J=4.9Hz), 3.51(2H,q,J=6.4Hz), 3.54(2H,s), 5.50(1H,br.s), 6.89(4H,m), 7.16(2H,d,J=7.9Hz), 7.29(2H,d,J=7.9Hz)

IR(KBr): 3292, 2819, 1647, 1514 cm⁻¹

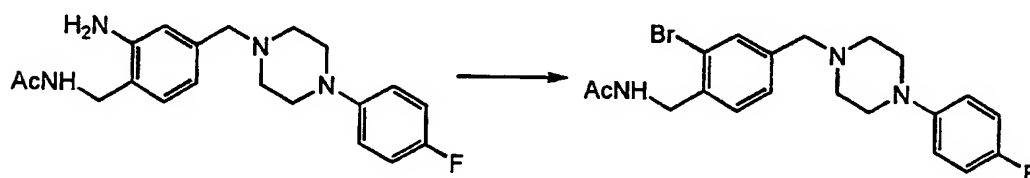
MS(EI): 355(M⁺)

元素分析:

計算値 C;70.96, H;7.37, N;11.82

分析値 C;70.81, H;7.41, N;11.68

実施例 28 : N-(2-ブromo-4-((4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成



亜硝酸ナトリウム (387 mg) の水溶液 (4 ml) に、N-(2-アミノ-4-((4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド (2.0 g) の48%臭化水素酸 (10 ml) 溶液を氷冷下に加え、同温で45分間攪拌した。この反応液を臭化第一銅 (483 mg) の48%臭化水素酸 (6 ml) 溶液に15分間かけて加え、室温で5時間攪拌した。この反応液を水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、セライト濾過した後、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリ

ウムにて乾燥後、溶媒を留去して褐色油状物質（1.7 g）を得た。得られた褐色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール＝20：1）にて精製して褐色油状物質（1.4 g）を得た。この褐色油状物質を酢酸エチルーヘキサンにて結晶化し、さらに酢酸エチルーヘキサンから再結晶することにより標記化合物（0.9 g）を黄白色結晶として得た。融点＝149～150℃

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$: 1.91(3H,s), 2.45-2.55(4H,m), 3.00-3.10(4H,m), 3.50(2H,s), 4.27(2H,d,J=5.9Hz), 6.85-6.95(2H,m), 6.95-7.05(2H,m), 7.22-7.35(2H,m), 7.55(1H,s), 8.33(1H,t,J=5.9Hz)

IR(KBr): 3269, 2827, 1653, 1550, 1512 cm^{-1}

MS(EI): 420(M^+)

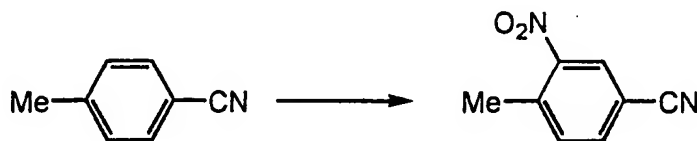
元素分析:

計算値 C;57.15, H;5.52, N;10.00

分析値 C;56.92, H;5.39, N;9.92

実施例 29: N-(3-ニトロ-4-((4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド 二塩酸塩 1/2水和物の合成

(1) 4-メチル-3-ニトロベンズニトリル



濃硫酸（50 ml）にp-トルニトリル（50 g）を氷冷下に加え、同温にて発煙硝酸（38 ml）を1時間かけて加えた。反応液を氷水（700 g）に注ぎ、析出した結晶を濾過し、得られた結晶を水で洗浄することにより黄白色結晶（90 g）を得た。この黄白色結晶をエタノール：水（9：1）から再結晶することにより標記化合物（61 g）を白色結晶として得た。

融点＝102～103℃

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta : 2.58(3\text{H},s), 7.73(1\text{H},d,J=7.9\text{Hz}),$

$8.09(1\text{H},dd,J=1.3,7.9\text{Hz}), 8.50(1\text{H},d,J=1.3\text{Hz})$

$\text{IR}(\text{KBr}): 3088, 2235, 1616, 1525 \text{ cm}^{-1}$

$\text{MS}(\text{EI}): 163(\text{M}^+)$

元素分析:

計算値 C;59.26, H;3.73, N;17.28

分析値 C;59.05, H;3.53, N;16.86

(2) 4-ブロモメチル-3-ニトロベンゾニトリル



4-メチル-3-ニトロベンゾニトリル (30 g)、N-ブロモコハク酸イミド (37 g)、アゾビスイソブチロニトリル (3.1 g) の四塩化炭素 (300 ml) 溶液を8時間加熱還流した。反応液に水 (100 ml) を加えクロロホルムにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル: ヘキサン = 1:4) にて精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより標記化合物 (23.7 g) を淡黄色結晶として得た。融点 = 85 ~ 89 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta : 4.96(2\text{H},s), 7.97(1\text{H},d,J=7.9\text{Hz}),$

$8.22(1\text{H},dd,J=1.3,7.9\text{Hz}), 8.61(1\text{H},d,J=1.3\text{Hz})$

$\text{IR}(\text{KBr}): 3082, 2235, 1614, 1530 \text{ cm}^{-1}$

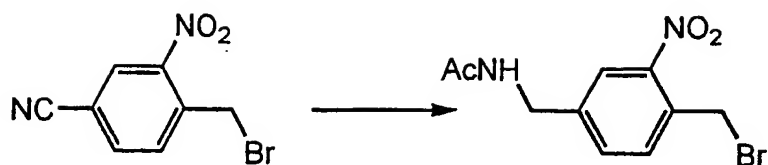
$\text{MS}(\text{EI}): 241(\text{M}^+)$

元素分析:

計算値 C;39.86, H;2.09, N;11.62

分析値 C;40.64, H;2.15, N;11.85

(3) N-(4-ブロモメチル-3-ニトロフェニルメチル) アセトアミド

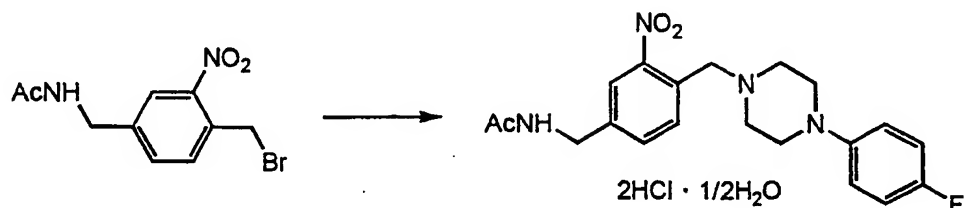


4-ブロモメチル-3-ニトロベンゾニトリル (25.7 g) のテトラヒドロフラン (250 ml) 溶液にボラン-メチルスルフィドコンプレックスの 2.0 M テトラヒドロフラン溶液 (59 ml) を加え、4.5 時間加熱還流した。反応液に塩酸-メタノールを加え 1.5 時間加熱還流した後、減圧下溶媒を留去して褐色油状物質を得た。得られた褐色油状物質を酢酸エチルにて結晶化することにより、黄白色結晶を得た。得られた黄白色結晶、無水酢酸 (12.1 ml)、水 (50 ml) および酢酸エチル (100 ml) の混合溶液中に水酸化ナトリウム (12.8 g) の水溶液 (50 ml) を氷冷下加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 20:1) にて精製することにより標記化合物 (21.4 g) を褐色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 2.03(3H,s), 4.45(2H,s), 4.94(2H,d,J=2.0Hz), 7.55-7.65(2H,m), 7.96(1H,s)

MS(EI): 287(M⁺)

(4) N-(3-ニトロ-4-((4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド 二塩酸塩 1/2 水和物



N-(4-ブロモメチル-3-ニトロフェニルメチル) アセトアミド (21 g)、1-(4-フルオロフェニル) ピペラジン二塩酸塩 (20.4 g) および炭酸カリウム (40.4 g) のジメチルホルミアミド (200 ml) 溶液を 85℃ で 8.5 時間攪拌した。反応液を水 (300 ml) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して褐色油状物質 (37 g) を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル: ヘキサン = 1:1) にて精製することにより褐色油状物質 (15.5 g) を得た。この褐色油状物質 (1.0 g) のエタノール (20 ml) 溶液中、1 M 塩酸-エーテル (6.5 ml) を加えて、減圧下溶媒を留去した。これをエタノール-酢酸エチルにて結晶化することにより標記化合物 (1.1 g) を淡褐色結晶として得た。

融点 = 202–204℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.92(3H,s), 3.20-3.50(8H,m), 4.39(2H,d,J=5.9Hz), 4.70(2H,s), 4.70-4.90(2H,brs), 6.95-7.15(4H,m), 7.75(1H,m), 8.05-8.10(2H,m), 8.72(1H,t,5.9Hz)

IR(KBr): 3255, 2337, 2157, 1627, 1537 cm^{-1}

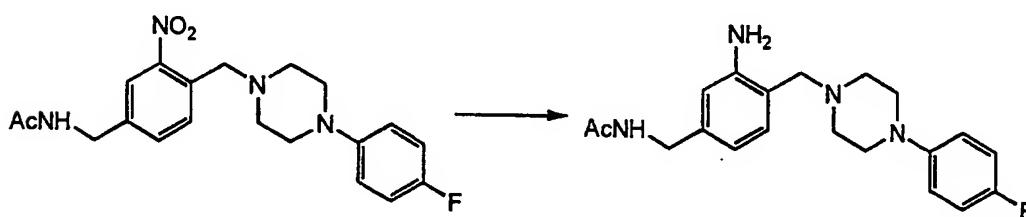
MS(EI): 241(M^+)

元素分析:

計算値 C;51.29, H;5.60, N;11.96

分析値 C;51.56, H;5.58, N;11.91

実施例 30: N-(3-アミノ-4-((4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル) アセトアミドの合成



N-(3-ニトロ-4-((4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド (14.5 g) および含水ラネーニッケル (5.0 g) のエタノール (150 ml) 溶液に、ヒドラジン-水和物 (18.2 ml) を室温で滴下して、4時間加熱還流した。ラネーニッケルをセライト濾過により除去した後、溶媒を留去して褐色油状物質 (18.0 g) を得た。得られた褐色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 20:1) にて精製することにより褐色油状物質 (11.6 g) を得た。得られた褐色油状物質をヘキサン: 酢酸エチル (2:1) にて結晶化することにより、標記化合物 (7.4 g) を黄白色結晶として得た。

融点 = 131 ~ 132 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.86(3H,s), 2.45-2.55(4H,m), 3.05-3.10(4H,m), 3.40(2H,s), 4.11(2H,d,J=5.9Hz), 5.25(2H,s), 6.41(1H,dd,J=1.3,5.9Hz), 6.53(1H,d,J=1.3Hz), 6.88-6.95(3H,m), 7.00-7.06(2H,m), 8.20(1H,t,J=5.3Hz)

IR(KBr): 3305, 2819, 1625, 1512 cm⁻¹

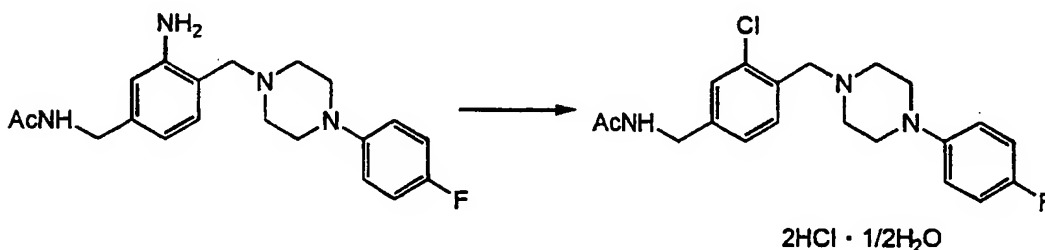
MS(EI): 356(M⁺)

元素分析:

計算値 C;67.39, H;7.07, N;15.72

分析値 C;67.06, H;7.19, N;15.40

実施例 31: N-(3-クロロ-4-((4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド 2塩酸塩 1/2水和物の合成



亜硝酸ナトリウム (213 mg) の水溶液 (2 ml) に、N-(3-アミノ

— 4 — ((4 — (4 — フルオロフェニル) ピペラジン — 1 — イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミド (1 . 0 g) の濃塩酸 (5 m l) 溶液を氷冷下に加え、同温で 1 時間攪拌した。この反応液を塩化第一銅 (1 6 7 m g) の濃塩酸 (3 m l) 溶液に加え、室温で 3 時間攪拌した。この反応液を水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して褐色油状物質 (1 . 4 g) を得た。得られた褐色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1) にて精製して褐色油状物質 (1 . 2 g) を得た。この褐色油状物質をエタノール中 1 M 塩酸 — エーテル (1 0 m l) で処理し、減圧下濃縮することにより褐色固体を得た。得られた褐色固体を酢酸エチル — エタノールにて結晶化することにより標記化合物 (0 . 7 g) を淡黄色結晶として得た。融点 = 2 0 0 ~ 2 0 5 ° C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.91(3H,s), 3.10-3.50(6H,m), 3.60-3.70(2H,m), 4.29(2H,d,J=5.9Hz), 4.51(2H,s), 4.90-5.10(2H,m), 6.95-7.15(4H,m), 7.33(1H,d,J=7.3Hz), 7.45(1H,s), 8.00(1H,d,J=7.9Hz), 8.60(1H,t,J=5.9Hz), 11.69(1H,brs)

IR(KBr): 3282, 2493, 2443, 2418, 2063, 1676, 1542 cm^{-1}

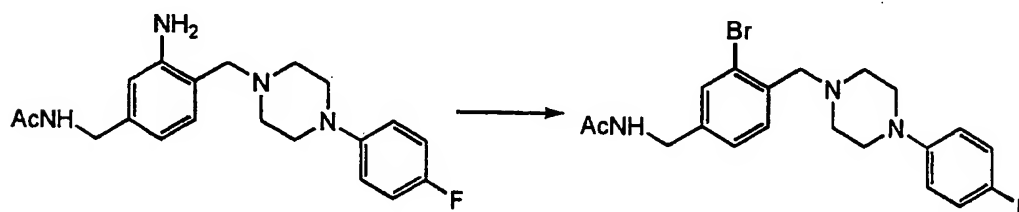
MS(EI): 376(M^+)

元素分析:

計算値 C;52.47, H;5.72, N;9.18

分析値 C;52.76, H;5.57, N;9.58

実施例 3 2 : N — (3 — ブロモ — 4 — ((4 — (4 — フルオロフェニル) ピペラジン — 1 — イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミドの合成



亜硝酸ナトリウム (290 mg) の水溶液 (3 ml) に、N-(3-アミノ-4-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド (1.5 g) の 48% 臭化水素酸 (8 ml) 溶液を氷冷下に加え、同温で 45 分間攪拌した。この反応液を臭化第一銅 (362 mg) の 48% 臭化水素酸 (4 ml) 溶液に 15 分間かけて加え、室温で 4.5 時間攪拌した。この反応液を水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、セライト濾過した後、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して褐色固体物質 (1.8 g) を得た。得られた褐色固体物質を酢酸エチルにて結晶化することにより標記化合物 (1.3 g) を黄色結晶として得た。融点 = 125 ~ 127 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.88(3H,s), 2.50-2.60(4H,m), 3.05-3.10(4H,m), 3.57(2H,s), 4.23(2H,d,J=5.9Hz), 6.85-6.95(2H,m), 6.95-7.05(2H,m), 7.25(1H,dd,J=1.3,7.9Hz), 7.44(1H,d,J=7.9Hz), 7.48(1H,d,J=1.3Hz), 8.36(1H,t,J=5.9Hz)

IR(KBr): 3304, 2823, 1649, 1508 cm^{-1}

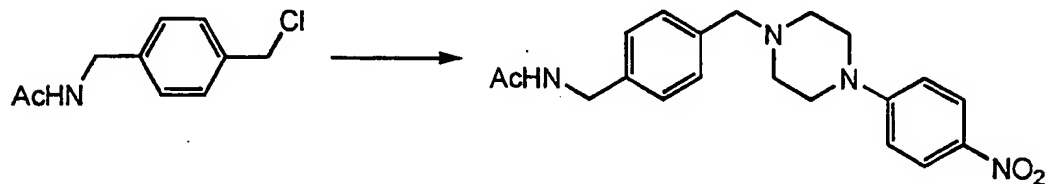
MS(EI): 420(M^+)

元素分析:

計算値 C;57.15, H;5.52, N;10.00

分析値 C;57.15, H;5.54, N;10.05

実施例 33: N-(4-(4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) において、フェニルピペラジンの代わりに (4-ニトロフェニル)ピペラジンを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物

を黄色結晶として得た。融点=151.5~153.5℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.03(3H,s), 2.58(4H,dd,J=5.3,4.6Hz),
3.42(4H,dd,J=5.3,4.6Hz), 3.55(2H,s), 4.42(2H,d,J=5.9Hz), 5.77(1H,br.s),
6.80(2H,d,J=9.9Hz), 7.25(2H,d,J=7.9Hz), 7.31(2H,d,J=7.9Hz),
8.16(2H,d,J=9.2Hz).

IR(KBr): 3307, 2922, 2848, 1641, 1540 cm^{-1}

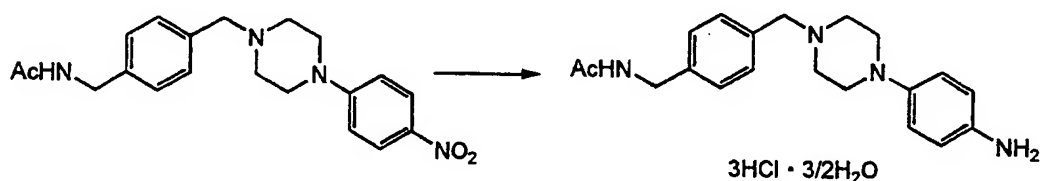
MS(EI): 368(M^+)

元素分析:

計算値 C;65.20, H;6.57, N;15.21

分析値 C;65.06, H;6.58, N;15.19

実施例34: N-(4-((4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド 3塩酸塩 3/2水和物の合成



N-(4-((4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド (6.1 g) とラネーニッケル (0.6 g) のエタノール (166 ml) 溶液にヒドラジン・1水和物 (4 ml) を2℃~3℃、30分かけて滴下した。この溶液を室温にて1時間、次に35℃で30分間攪拌し、続けて50℃にて6時間40分加熱攪拌した。この溶液に再びヒドラジン・1水和物 (4 ml) を加え、さらに50℃にて8時間加熱攪拌した。反応液をセライトで濾過し、濾液を減圧濃縮後、水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して紫色固体 (5.0 g) を得た。得られた固体にメタノールと塩酸を加え減圧下乾固した。得られた固体をメタノール-酢酸エチルから再結晶することにより標記化合物 (1.3 g) を紫色結晶として得た。

融点=198~200℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.89(3H,s), 3.05-3.40(6H,m), 3.75-3.85(2H,m),
4.28(2H,d,J=5.9Hz), 4.34(2H,s), 7.06(2H,d,J=8.6Hz), 7.29(2H,d,J=7.9Hz),
7.33(2H,d,J=8.6Hz), 7.62(2H,d,J=7.9Hz), 8.47(1H,t,J=5.9Hz), 10.30(3H,br.s),
11.61(1H,br.s).

IR(KBr): 3437, 3278, 2985, 2846, 1626, 1560 cm^{-1}

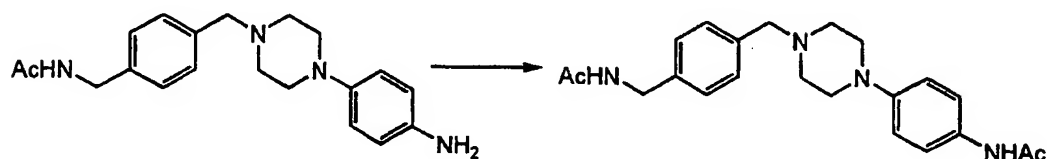
MS(ED): 338(M^+)

元素分析:

計算値 C;50.59, H;6.86, N;11.80

分析値 C;50.62, H;6.69, N;11.79

実施例 35 : N-(4-((4-(4-アセトアミドフェニル)ピペラジーン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成



N-(4-((4-(4-アミノフェニル)ピペラジーン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド (1.8 g) と炭酸カリウム (3.1 g) の水 (50 ml) と酢酸エチル (50 ml) の混合溶液に、塩化アセチル (0.43 ml) を室温下、10分かけて滴下した。この溶液を室温にて4時間攪拌した。反応液を飽和食塩水に注下し、クロロホルムにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して紫色固体 (5.0 g) を得た。得られた固体をカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; クロロホルム: メタノール=9:1) に付し、淡褐色固体を得た。この固体をメタノール-水から再結晶することにより、標記化合物 (0.75 g) を淡赤色結晶として得た。融点=225~226℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.87(3H,s), 1.98(3H,s), 2.46-2.51(4H,m), 3.03-3.06(4H,m), 3.48(2H,s), 4.23(2H,d,J=5.9Hz), 6.84(2H,d,J=8.6Hz),
7.20(2H,d,J=8.6Hz), 7.27(2H,d,J=7.9Hz), 7.39(2H,d,J=9.2Hz),

8.29(1H,t,J=5.9Hz), 9.66(1H,s).

IR(KBr): 3311, 2933, 2819, 1655, 1516 cm^{-1}

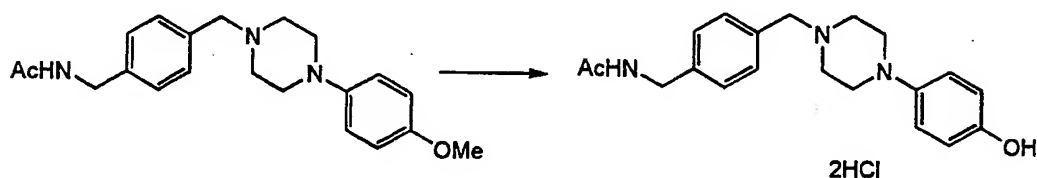
MS(EI): 380(M^+)

元素分析:

計算値 C;69.45, H;7.42, N;14.73

分析値 C;69.19, H;7.48, N;14.68

実施例36: N-(4-((4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド・2塩酸塩の合成



N-(4-((4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド (2.0 g) の塩化メチレン (27 ml) 溶液に、三臭化ホウ素 (2.2 ml) の塩化メチレン (10 ml) 溶液を -70°C にて15分かけて滴下した。この溶液を徐々に昇温し、室温にて一晩放置した。反応液を氷水に注下し、 40°C にて30分攪拌した。反応後、水酸化ナトリウム水溶液を加え中和した後、クロロホルムにて抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して褐色固体 (1.6 g) を得た。得られた固体をカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; クロロホルム: メタノール = 8:1) に付し、淡褐色固体 (1.4 g) を得た。この固体をメタノールに溶解し、1M-塩酸エーテル溶液で塩酸塩とした。溶媒を留去して、メタノール-エーテルから再結晶することにより標記化合物 (0.81 g) を白色結晶として得た。融点 = $218 \sim 220^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.89(3H,s), 3.15-3.80(8H,m), 4.28(2H,d,J=5.9Hz), 4.35(2H,s), 6.72(2H,d,J=9.2Hz), 6.93(2H,d,J=8.5Hz), 7.33(2H,d,J=7.9Hz), 7.60(2H,d,J=9.2Hz), 8.44(1H,t,J=5.9Hz), 11.30(1H,br.s).

IR(KBr): 3367, 2987, 2628, 1637, 1552, 1517 cm^{-1}

MS(EI): 339(M⁺)

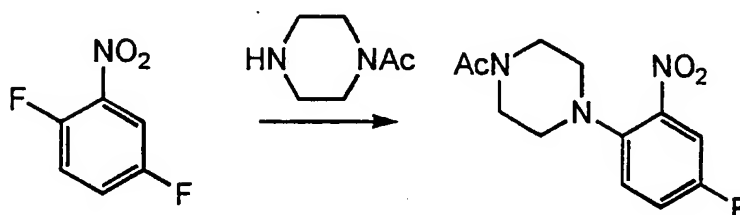
元素分析:

計算値 C;58.25, H;6.60, N;10.19

分析値 C;57.88, H;6.71, N;9.90

実施例 37 : N-(4-(4-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成

(1) 1-アセチル-4-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)ピペラジンの合成



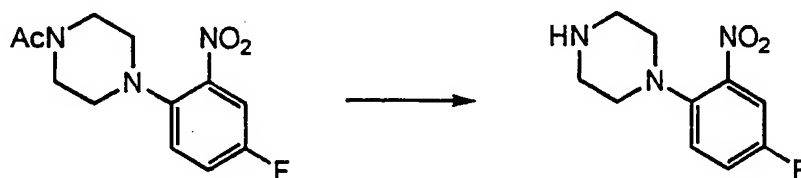
1-アセチルピペラジン (48 g) のアセトニトリル (100 ml) 溶液に、2,5-ジフルオロニトロベンゼン (50 g) と炭酸カリウム (44 g) を加え、5時間加熱還流した。反応液を水に注下し、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して標記化合物 (88 g) を赤色固体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.13(3H,s), 2.98-3.03(4H,m), 3.61(2H,dd,J=5.28,4.62Hz), 3.76(2H,dd,J=5.28,4.62 Hz), 7.17-7.31(2H,m), 7.53(1H,dd,J=7.91,3.30Hz).

IR(KBr): 3087, 2918, 2835, 1633, 1583 cm⁻¹

MS(EI): 267(M⁺)

(2) 1-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)ピペラジンの合成



1-アセチル-4-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)ピペラジン(10g)に1.2N-塩酸(190ml)を加え、17時間加熱還流した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性(pH12)とし、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して赤色油状物質を得た。これを酢酸エチル-イソプロピルエーテル-ヘキサンにて結晶化し、標記化合物(5.6g)を赤色固体として得た。

融点=85~87℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.96-3.04(8H,m), 7.15-7.29(2H,m),

7.49(1H,dd,J=7.9,3.3Hz).

IR(KBr): 3325, 2954, 2815, 1520, 1456 cm^{-1}

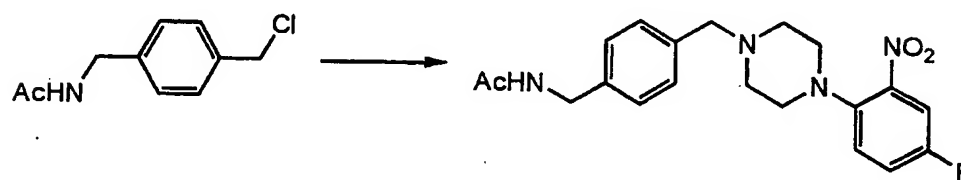
MS(EI): 225(M^+)

元素分析:

計算値 C;53.33, H;5.37, N;18.66

分析値 C;53.44, H;5.40, N;18.47

(3) N-(4-(4-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成



実施例1の(5)において、フェニルピペラジンの代わりに1-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)ピペラジンを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を白色結晶として得た。融点=94.5~96℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.02(3H,s), 2.58(4H,t,J=4.6Hz), 3.02(4H,t,J=4.6Hz),

3.55(2H,s), 4.42(2H,d,J=5.3Hz), 5.76(1H,br.s), 7.14-7.22(2H,m),

7.24(2H,d,J=7.9Hz), 7.30(2H,d,J=9.2Hz), 7.48(1H,dd,J=7.9,2.6Hz).

IR(KBr): 3277, 2943, 2821, 1645, 1529 cm^{-1}

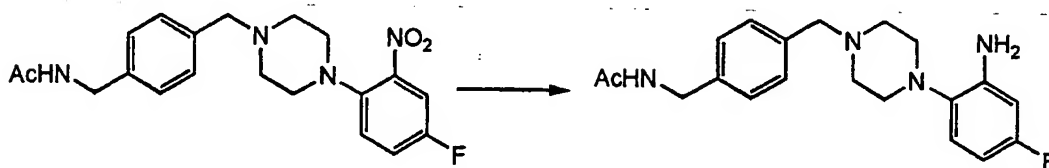
MS(EI): 386(M⁺)

元素分析:

計算値 C;62.16, H;6.00, N;14.50

分析値 C;62.15, H;5.90, N;14.40

実施例 38 : N-(4-(4-(2-アミノ-4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成



実施例 34 において、N-(4-(4-(4-ニトロフェニル)ピペラジーン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの代わりにN-(4-(4-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)ピペラジーン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を淡褐色結晶として得た。融点=139~140℃

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.02(3H,s), 2.58(2H,br.s), 5.87(4H,t,J=4.6Hz), 3.56(2H,s), 4.11(2H,br.s), 5.73(1H,br.s), 6.36-6.44(2H,m), 6.93(2H,dd,J=7.9,5.9Hz), 7.24(2H,d,J=7.9Hz), 7.32(2H,d,J=7.9Hz).

IR(KBr): 3444, 3302, 2829, 1662, 1560 cm⁻¹

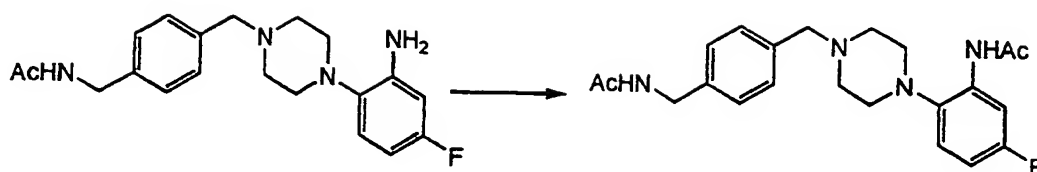
MS(EI): 356(M⁺)

元素分析:

計算値 C;67.39, H;7.07, N;15.72

分析値 C;67.34, H;7.08, N;15.64

実施例 39 : N-(4-(4-(2-アセチルアミノ-4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成



実施例 35において、N-(4-((4-(4-アミノフェニル)ピペラジーン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの代わりにN-(4-((4-(2-アミノ-4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を白色結晶として得た。融点=148~149.5℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.03(3H,s), 2.20(3H,s), 2.61(4H,br.s), 2.84(4H,t,J=4.6Hz), 3.57(2H,s), 4.43(2H,d,J=5.9Hz), 5.77(1H,br.s), 6.72(1H,dt,J=8.6,2.6Hz), 7.11(1H,dd,J=8.6,5.9Hz), 7.25(2H,d,J=7.9Hz), 7.32(2H,d,J=7.9Hz), 8.16(1H,dd,J=11,2.6Hz), 8.62(1H,br.s).

IR(KBr): 3348, 2935, 2829, 1660, 1603, 1552 cm^{-1}

MS(ED): 398(M^+)

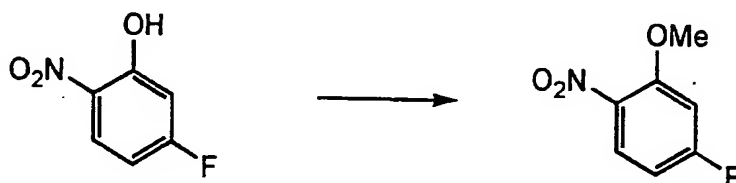
元素分析:

計算値 C;66.31, H;6.83, N;14.16

分析値 C;66.31, H;6.92, N;13.87

実施例 40: N-(4-((4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド・2塩酸塩・1/4水和物の合成

(1) 4-フルオロ-2-メトキシニトロベンゼンの合成



水素化ナトリウム (1.3 g) のジメチルホルミアミド (10 ml) の懸濁液に氷冷下 5-フルオロ-2-ニトロフェノール (5.0 g) のジメチルホル

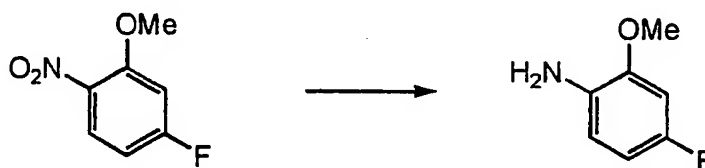
ムアミド (20 ml) 溶液を加え、室温にて1時間攪拌した。この溶液にヨウ化メチル (2.0 ml) を加え、一晚放置した。反応液を水に注下し、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して赤色固体を得た。この固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) に付し、標記化合物 (4.3 g) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.97(3H,s), 6.69-6.82(2H,m), 7.96(1H,dt,J=3.3,2.6Hz).

IR(KBr): 3124, 3086, 2994, 1624, 1587 cm^{-1}

MS(EI): 171(M^+)

(2) 4-フルオロ-2-メトキシアニリンの合成



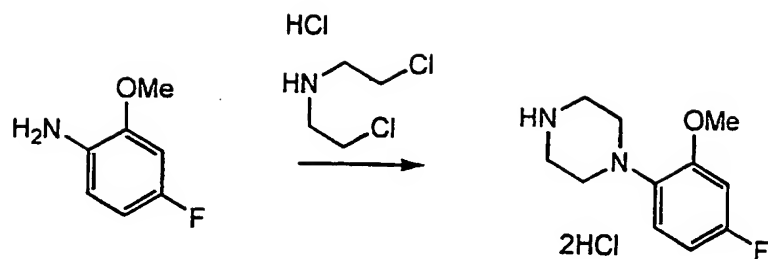
4-フルオロ-2-メトキシニトロベンゼン (4.2 g) のエタノール (50 ml) 溶液に室温にてラネーニッケル (0.4 g) を加えた。この溶液に氷冷下、ヒドラジン・1水和物 (6 ml) を滴下し室温にて1時間攪拌した。反応液をセライトで濾過し、溶媒を留去して油状物質を得た。油状物質を水に注下し、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して褐色油状物質を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) に付し、標記化合物 (3.1 g) を褐色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.51(2H,br.s), 3.82(3H,s), 6.45-6.64(3H,m).

IR(KBr): 3452, 3369, 2964, 1612, 1514 cm^{-1}

MS(EI): 141(M^+)

(3) 1-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル) ピペラジン・2塩酸塩の合成



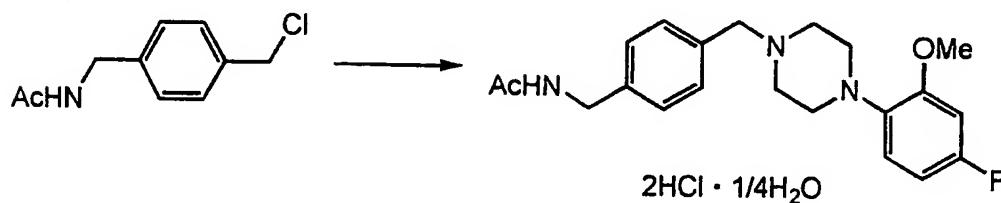
4-フルオロ-2-メトキシアニリン (3.0 g) のオルトキシレン (50 ml) 溶液にビス (2-クロロエチル) アミン・塩酸塩 (3.8 g) を加え、13 時間加熱還流した。反応液を水に注ぎ、イソプロピルエーテルにて洗浄した。水層に水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性 (pH 12) とし、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して黒色油状物質を得た。これをメタノールに溶解し濃塩酸を加えて濃縮した。この濃縮溶液にテトラヒドロフランを加えて、標記化合物 (3.1 g) を淡紫色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 3.20(8H, br.s), 3.82(3H, s), 6.72(1H, dt, J=8.6, 3.3 Hz), 6.92(1H, dd, J=11, 3.3 Hz), 7.01(1H, dd, J=8.6, 5.9 Hz), 9.51(2H, br.s).

IR(KBr): 3352, 2997, 2808, 1625, 1510 cm⁻¹

MS(EI): 210(M⁺)

(4) N-(4-(4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド・2塩酸塩・1/4水和物の合成



実施例 1 の (5) において、フェニルピペラジンの代わりに 1-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピペラジン・2塩酸塩を用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を白色結晶として得た。

融点 = 228 ~ 229.5 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.89(3H,s), 3.06-3.20(4H,m), 3.26-3.43(4H,m),
3.79(3H,s), 4.28(2H,d,J=5.9Hz), 4.33(2H,d,J=2.6Hz),
6.70(1H,dt,J=8.6,2.6Hz), 6.87-6.95(2H,m), 7.33(2H,d,J=7.9Hz),
7.62(2H,d,J=7.9Hz), 7.45(1H,t,J=5.9Hz), 11.5(1H,br.s).

IR(KBr): 3286, 2368, 1664, 1624, 1539 cm⁻¹

MS(EI): 371(M⁺)

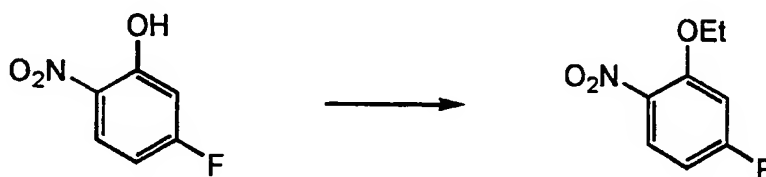
元素分析:

計算値 C;56.19, H;6.40, N;9.36

分析値 C;56.04, H;6.66, N;9.35

実施例 41: N-(4-((4-(2-エトキシ-4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成

(1) 2-エトキシ-4-フルオロニトロベンゼンの合成



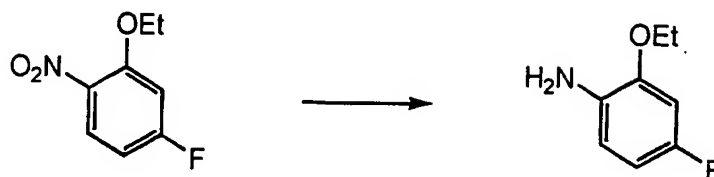
エタノール (4.2 ml) のテトラヒドロフラン (65 ml) 溶液にトリフェニルホスフィン (13 g) と 5-フルオロ-2-ニトロフェノール (10 g) のテトラヒドロフラン (65 ml) 溶液を加えた。この溶液に氷冷下で、アゾジカルボン酸ジエチル (10 ml) を加えて室温にて4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、シイソプロピルエーテルを加えて析出した結晶を濾去後、さらに減圧濃縮した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) に付し、黄色油状物質を得た。この油状物質に酢酸エチル加え、水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮することにより標記化合物 (9.6 g) を黄色油状物質として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.50(3H,t,J=7.3Hz), 4.17(2H,q,J=7.3Hz), 6.67-

6.79(2H,m), 7.92(1H,dt,J=3.3,2.6Hz).

MS(ED): 185(M⁺)

(2) 2-エトキシ-4-フルオロアニリンの合成



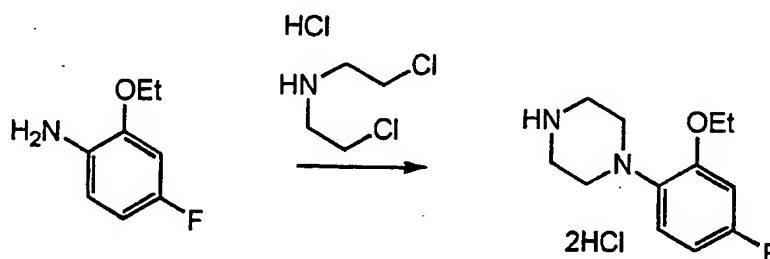
実施例40の(2)において、4-フルオロ-2-メトキシニトロベンゼンの代わりに2-エトキシ-4-フルオロニトロベンゼンを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を黒色油状物質として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.44(3H,t,J=7.3Hz), 3.50(2H,br.s), 4.00(2H,q,J=7.3Hz), 6.27-6.64(3H,m).

IR(KBr): 3548, 3369, 2981, 1618, 1512 cm⁻¹

MS(ED): 155(M⁺)

(3) 1-(2-エトキシ-4-フルオロフェニル)ピペラジン・2塩酸塩の合成



実施例40の(3)において、4-フルオロ-2-メトキシアニリンの代わりに2-エトキシ-4-フルオロアニリンを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を紫色結晶として得た。

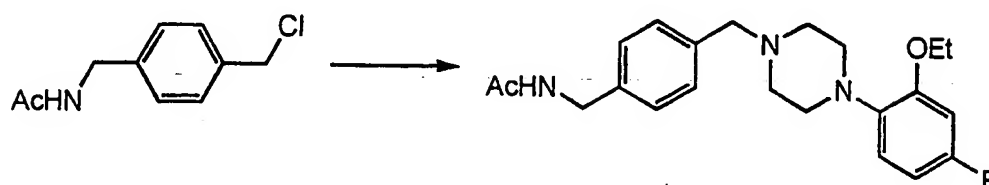
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.37(3H,t,J=7.4Hz), 3.20(8H,br.s), 4.05(2H,q,J=7.4Hz), 6.71(1H,dt,J=8.6,2.6Hz), 6.89(1H,dd,J=8.6,2.6Hz),

7.00(1H,dd,J=3.3,2.6Hz), 9.51(2H,br.s).

IR(KBr): 3439, 2997, 2841, 1624, 1521 cm^{-1}

MS(EI): 224(M^+)

(4) N-(4-((4-(2-エトキシ-4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) において、フェニルピペラジンの代わりに 1-(2-エトキシ-4-フルオロフェニル)ピペラジン・2 塩酸塩を用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を淡褐色結晶として得た。

融点 = 108 ~ 109 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.45(3H,t,J=6.6Hz), 2.02(3H,s), 2.62-2.64(4H,m), 3.04(4H,br.s), 3.56(2H,s), 4.02(2H,q,J=6.6Hz), 4.42(2H,d,J=5.3Hz), 5.76(1H,br.s), 6.54-6.60(2H,m), 6.81(1H,dd,J=9.2,5.9Hz), 7.24(2H,d,J=7.9Hz), 7.33(2H,d,J=7.9Hz).

IR(KBr): 3423, 3261, 2929, 1637, 1602, 1560 cm^{-1}

MS(EI): 385(M^+)

元素分析:

計算値 C;68.55, H;7.32, N;10.90

分析値 C;68.24, H;7.35, N;10.70

実施例 42: N-(4-((4-(4-フルオロ-2-イソプロポキシフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド・塩酸塩・1/4 酢酸エチルの合成

(1) 4-フルオロ-2-イソプロポキシニトロベンゼンの合成



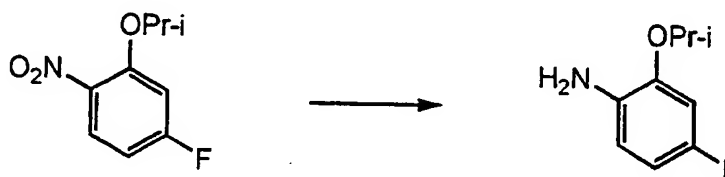
実施例 41 の (1) において、エタノールの代わりにイソプロピルアルコールを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を橙色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.42(6H,d,J=6.6Hz), 4.63(1H,septet,J=6.6Hz), 6.65-6.79(2H,m), 7.45-7.90(1H,m).

IR(KBr): 3091, 2983, 1620, 1589 cm^{-1}

MS(EI): 199(M^+)

(2) 4-フルオロ-2-イソプロポキシアニリンの合成



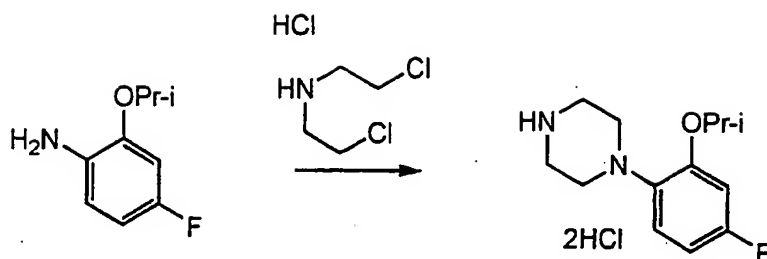
実施例 40 の (2) において、4-フルオロ-2-メトキシニトロベンゼンの代わりに4-フルオロ-2-イソプロポキシニトロベンゼンを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を黒色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.35(6H,d,J=5.9Hz), 3.47(2H,br.s), 4.48(1H,septet,J=5.9Hz), 6.44-6.65(3H,m).

IR(KBr): 3460, 3373, 2980, 1614, 1589 cm^{-1}

MS(EI): 169(M^+)

(3) 1-(4-フルオロ-2-イソプロポキシフェニル) ピペラジン・2塩酸塩の合成



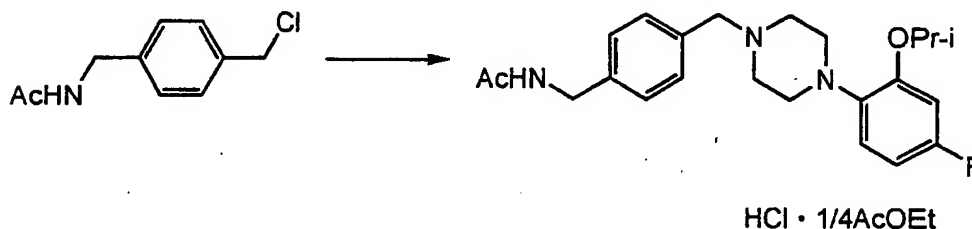
実施例 40 の (3) おいて 4-フルオロ-2-メトキシアニリンの代りに 4-フルオロ-2-イソプロポキシアニリンを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を紫色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.31(6H,d,J=5.9Hz), 3.25(8H,br.s),
4.67(1H,septet,J=5.9Hz), 6.71(1H,dt,J=8.6,2.6Hz), 7.93(1H,dd,J=11,2.6Hz),
7.08(1H,dd,J=5.9,2.6Hz), 9.61(2H,br.s).

IR(KBr): 3442, 2983, 2925, 1626, 1522 cm^{-1}

MS(EI): 238(M^+)

(4) N-(4-(4-(4-フルオロ-2-イソプロポキシフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド・塩酸塩・1/4酢酸エチルの合成



実施例 1 の (5) において、フェニルピペラジンの代わりに 1-(4-フルオロ-2-イソプロポキシフェニル)ピペラジン・2 塩酸塩を用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を白色結晶として得た。

融点 = 211.5 ~ 213 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.28(6H,d,J=5.9Hz), 1.89(3H,s), 3.01-3.24(4H,m),
3.30-3.43(4H,m), 4.28(2H,d,J=5.9Hz), 4.34(2H,s), 4.64(1H,septet,J=5.9Hz),

6.67(1H,dd,J=7.9,2.6Hz), 6.85-6.92(2H,m), 7.33(2H,d,J=7.9Hz),
7.61(2H,d,J=7.9Hz), 8.43(1H,t,J=5.9Hz), 11.1(1H,br.s).

IR(KBr): 3435, 3280, 2931, 1645, 1603, 1541 cm^{-1}

MS(EI): 399(M^+)

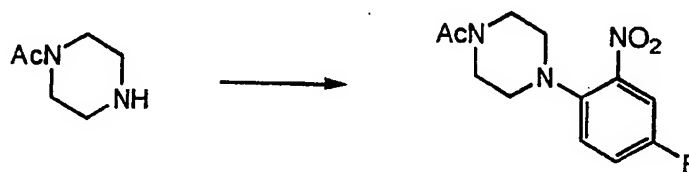
元素分析:

計算値 C;63.36, H;7.17, N;9.64

分析値 C;62.94, H;7.26, N;9.17

実施例 43: N-(4-(4-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド・2塩酸塩・1/2水和物の合成

(1) 1-アセチル-4-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)ピペラジンの合成

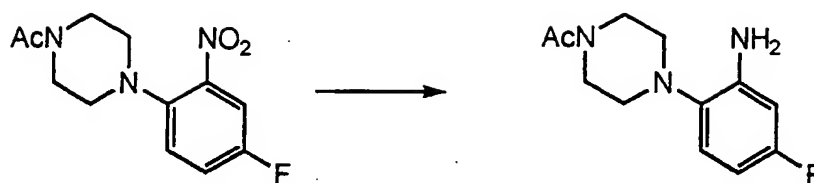


1-アセチルピペラジン (20 g) のアセトニトリル (50 ml) 溶液に、
2, 5-ジフルオロニトロベンゼン (25 g) と炭酸カリウム (22 g) を加え、室温にて4時間半加熱還流した。反応液を水に注下し、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して赤色油状物質を得た。これを酢酸エチル-イソプロピルエーテルにて結晶化することにより、標記化合物 (36 g) を赤色固体として得た。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.13(3H,s), 2.98-3.01(4H,m), 3.61(2H,dd,J=5.3,4.6Hz), 3.77(2H,dd,J=5.3,4.6Hz), 7.16-7.31(2H,m), 7.53(1H,dd,J=7.9,3.3Hz).

IR(KBr): 3088, 2931, 1641, 1583 cm^{-1}

MS(EI): 267(M^+)

(2) 1-アセトアミド-4-(2-アミノ-4-フルオロフェニル)ピペラジンの合成



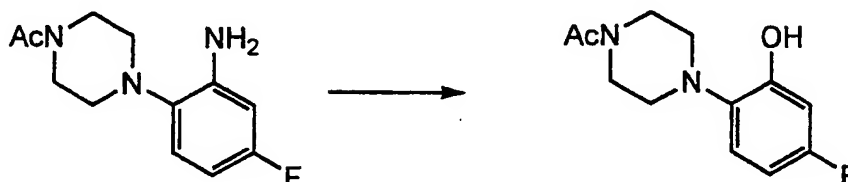
実施例 40 の (2) において、4-フルオロ-2-メトキシニトロベンゼンの代わりに 1-アセトアミド-4-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル) ピペラジンをを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.14(3H,s), 2.78-2.84(4H,m), 3.57-3.59(2H,m), 3.73(1H,br.s), 4.16(1H,br.s), 6.31-6.61(2H,m), 6.85-7.58(1H,m).

IR(KBr): 3429, 3319, 2960, 1626, 1506 cm^{-1}

MS(EI): 237(M^+)

(3) 1-アセチル-4-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル) ピペラジンの合成



1-アセチル-4-(2-アミノ-4-フルオロフェニル) ピペラジン (25 g) と濃硫酸 (42 ml) の水 (210 ml) 溶液に、氷冷下、亜硝酸ナトリウム (13 g) の水 (46 ml) 溶液を滴下し、同温にて 4 時間攪拌した後、室温にてさらに 6 時間攪拌した。反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、塩化アセチルを滴下して室温にて 30 分攪拌した。この溶液をセライトにて濾過し、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して黒色油状物質を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタ

ノール=9:1)に付し、黒色固体を得た。この固体を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶することにより、標記化合物(0.66g)を淡褐色固体として得た。融点=183~185℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.15(3H,s), 2.80-2.86(4H,m), 3.63(2H,dd,J=5.3,4.6Hz), 3.78(2H,dd,J=5.3,4.6Hz), 6.57(1H,dd,J=8.6,2.6Hz), 6.69(1H,dd,J=8.9,2.6Hz), 7.05(1H,dd,J=8.6,5.9Hz), 7.16(1H,br.s).

IR(KBr): 3290, 2916, 1630, 1601, 1502 cm^{-1}

MS(EI): 238(M^+)

元素分析:

計算値 C;60.49, H;6.35, N;11.76

分析値 C;60.71, H;6.27, N;11.80

(4) 1-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピペラジン・2塩酸塩の合成



1-アセチル-4-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピペラジン(0.64g)を1.2N-塩酸水溶液(16ml)に溶解し、7日間加熱還流した。反応液を減圧濃縮して淡褐色固体を得た。この固体をメタノール-酢酸エチルから再結晶することにより、標記化合物(0.65g)を淡褐色結晶として得た。

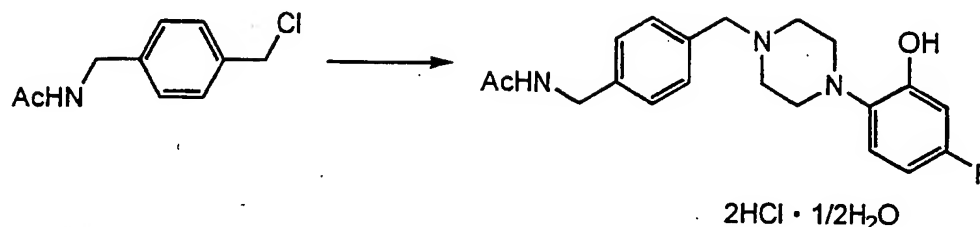
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$: 3.29(8H,br.s), 5.33(1H,br.s), 6.62(1H,dt,J=8.6,2.6Hz), 6.80(1H,dd,J=9.9,2.6Hz), 7.14-7.20(1H,m), 9.52(2H,br.s).

IR(KBr): 3415, 3016, 2995, 1628, 1608 cm^{-1}

MS(EI): 169(M^+)

(5) N-(4-(4-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピペラ

ジーン-1-イル)・メチル) フェニルメチル) アセトアミド・2塩酸塩・1/2水和物の合成



実施例1の(5)において、フェニルピペラジンの代わりに1-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピペラジン・2塩酸塩を用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を淡赤色結晶として得た。

融点 = 255 ~ 257 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.89(3H,s), 3.04-3.37(9H,m), 4.28(2H,d,J=5.3Hz), 4.33(2H,s), 6.57(1H,dt,J=8.6,2.6Hz), 6.69(1H,dd,J=11,2.6Hz), 6.91(1H,dd,J=8.6,6.6Hz), 7.33(2H,d,J=7.9Hz), 7.60(2H,d,J=7.9Hz), 8.45(1H,t,J=5.9Hz), 11.2(1H,br.s).

IR(KBr): 3246, 3089, 2885, 1618, 1597 cm⁻¹

MS(EI): 357(M⁺)

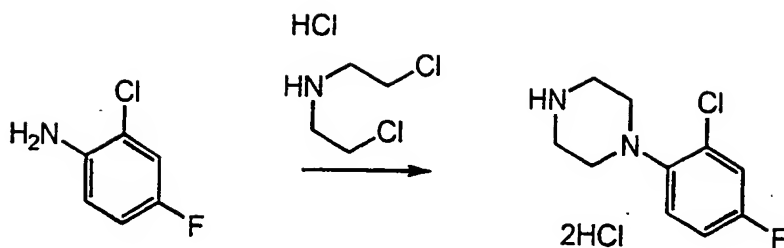
元素分析:

計算値 C;54.67, H;6.19, N;9.56

分析値 C;54.90, H;6.26, N;9.47

実施例44: N-(4-(4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成

(1) 1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ピペラジン・2塩酸塩の合成



実施例 40 の (3) おいて、4-フルオロ-2-メトキシアニリンの代わりに 2-クロロ-4-フルオロアニリンを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を淡褐色結晶として得た。融点 = 203 ~ 204. 5 °C
 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$: 3.19(8H, dd, $J=12, 5.9\text{Hz}$), 7.17-7.29(2H, m), 7.43-7.51(1H, m), 9.45(2H, br.s).

IR(KBr): 3371, 2956, 2823, 1672, 1569 cm^{-1}

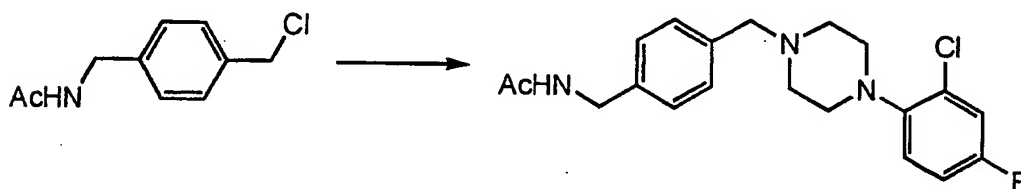
MS(EI): 214(M^+)

元素分析:

計算値 C;47.83, H;5.22, N;11.16

分析値 C;47.58, H;5.25, N;11.12

(2) N-(4-(4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) において、フェニルピペラジンの代わりに 1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ピペラジン・2塩酸塩を用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を淡赤色結晶として得た。

融点 = 255 ~ 257 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.03(3H, s), 2.62(4H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 3.00(4H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 3.57(2H, s), 4.43(2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 5.71(1H, br.s), 6.89-7.03(2H, m),

7.11(1H,dd,J=8.6,2.6Hz), 7.25(2H,d,J=7.9Hz), 7.34(2H,d,J=8.6Hz).

IR(KBr): 3277, 2949, 2821, 1633, 1556 cm^{-1}

MS(EI): 375(M^+)

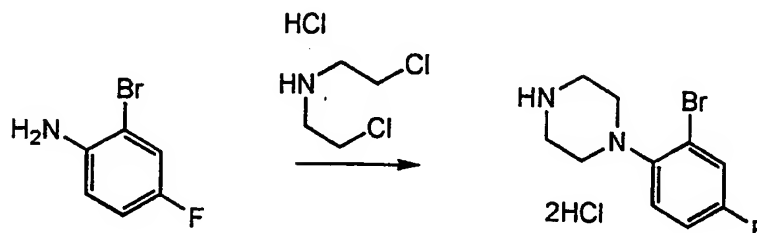
元素分析 :

計算値 C;63.91, H;6.17, N;11.18

分析値 C;63.76, H;6.26, N;11.07

実施例 45 : N- (4- ((4- (2-ブロモ-4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミド・2塩酸塩の合成

(1) 1- (2-ブロモ-4-フルオロフェニル) ピペラジン・2塩酸塩の合成



実施例 40 の (3) おいて、4-フルオロ-2-メトキシアニリンの代わりに 2-ブロモ-4-フルオロアニリンを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を淡褐色結晶として得た。融点=208~210℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.17(8H, dd, $J=8.6, 5.3\text{Hz}$), 7.26(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.60(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 9.47(2H, br.s).

IR(KBr): 2945, 2796, 2725, 1741, 1591 cm^{-1}

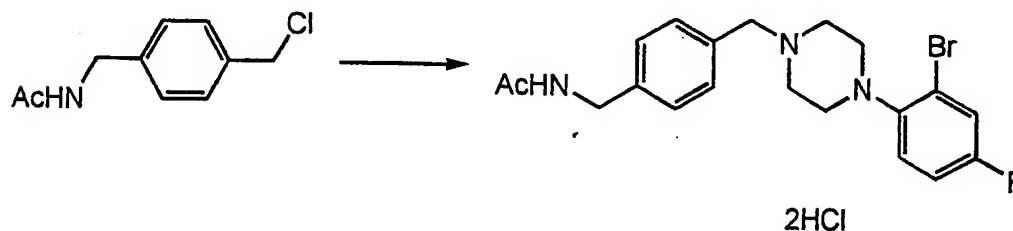
MS(EI): 258(M^+)

元素分析:

計算値 C;40.63, H;4.43, N;9.48

分析値 C;40.99, H;4.54, N;9.22

(2) N- (4- ((4- (2-ブロモ-4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミド・2塩酸塩の合成



実施例 1 の (5) において、フェニルピペラジンの代わりに 1- (2-ブ

モ-4-フルオロフェニル) ピペラジン・2 塩酸塩を用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を淡褐色結晶として得た。

融点 = 231 ~ 235 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.89(3H,s), 3.13-3.38(8H,m), 4.28(2H,d,J=5.9Hz), 4.37(2H,d,J=4.6Hz), 7.19-7.57(2H,m), 7.33(2H,d,J=7.9Hz), 7.58-7.65(1H,m), 7.63(2H,d,J=7.9Hz), 8.46(1H,t,J=5.9Hz), 11.5(1H,d,J=2.6Hz).

IR(KBr): 3228, 2979, 2958, 1753, 1668 cm^{-1}

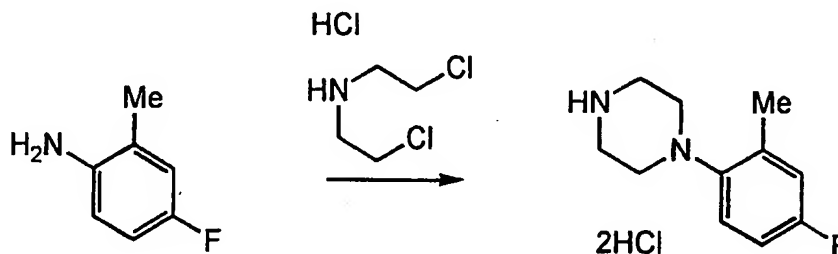
MS(EI): 419($\text{M}^+ - 1$)

元素分析:

計算値 C;48.70, H;5.11, N;8.52

分析値 C;48.67, H;5.19, N;8.47

実施例 46 : N-(4-(4-(4-フルオロ-2-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミド・2 塩酸塩の合成
(1) 1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル) ピペラジン・2 塩酸塩の合成



実施例 40 の (3) おいて、4-フルオロ-2-メトキシアニリンの代わりに 4-フルオロ-2-メチルアニリンを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を淡褐色結晶として得た。融点 = 258 ~ 260 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.27(3H,s), 3.45(8H,dd,J=5.1,4.4Hz), 3.19(4H,br.s), 6.97-7.10(3H,m), 9.64(2H,br.s).

IR(KBr): 3007, 2925, 2792, 1622, 1593 cm^{-1}

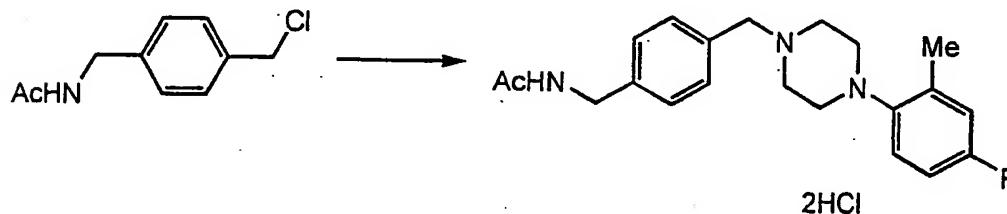
MS(EI): 194(M^+)

元素分析:

計算値 C;49.45, H;6.41, N;10.49

分析値 C;49.23, H;6.51, N;10.51

(2) N-(4-((4-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド・2塩酸塩の合成



実施例1の(5)において、フェニルピペラジンの代わりに1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペラジン・2塩酸塩を用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を白色結晶として得た。

融点=115~117℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.02(3H,s), 2.28(3H,s), 2.58(4H,br.s), 2.86(4H,t,J=4.6Hz), 3.56(2H,s), 4.42(2H,d,J=5.9Hz), 5.76(1H,br.s), 6.78-6.99(3H,m), 7.24(2H,d,J=7.9Hz), 7.32(2H,d,J=7.9Hz).

IR(KBr): 3278, 2949, 2821, 1651, 1552 cm^{-1}

MS(EI): 355(M^+)

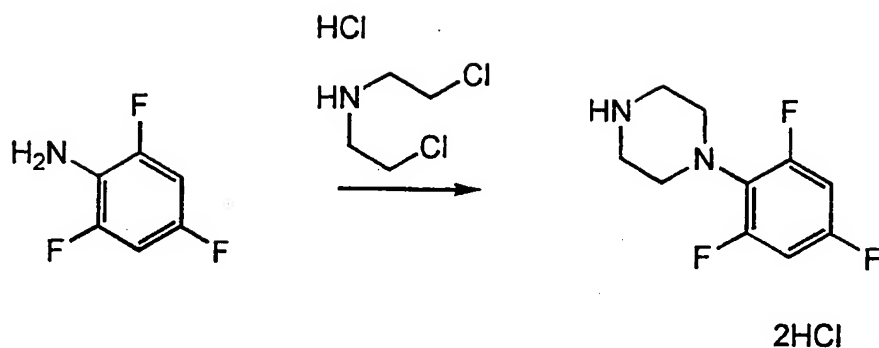
元素分析:

計算値 C;70.96, H;7.37, N;11.82

分析値 C;70.64, H;7.44, N;11.61

実施例47: N-(4-((4-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド・2塩酸塩の合成

(1) 1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ピペラジン・2塩酸塩の合成



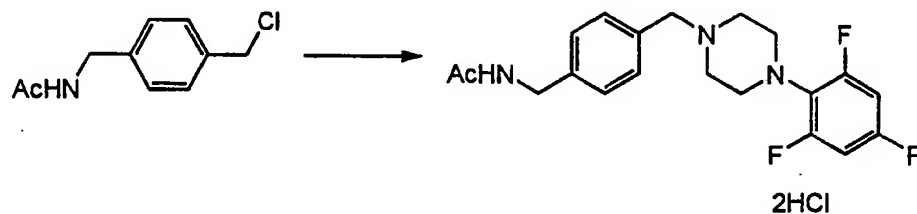
2, 4, 6-トリフルオロアニリン (4.4 g) とビス (2-クロロエチル) アミン・塩酸塩 (6.4 g) の水 (4.2 ml) 溶液に、加熱還流下、炭酸ナトリウム (3.8 g) の水 (8.9 ml) 溶液を40分かけて滴下し、さらに5時間半加熱還流した。反応液に水酸化ナトリウム (3.6 g) の水溶液 (8.9 ml) を加え、さらに2時間半加熱還流した。反応液を酢酸エチルにて抽出した。抽出液を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して濃褐色油状物質を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ (展開溶媒; クロロホルム: メタノール=9:1) に付し、標記化合物 (0.61 g) を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.86(2H,br.s), 3.03(2H,br.s), 4.07(4H,br.s), 7.13(2H,t,J=9.5Hz).

IR(KBr): 3205, 2954, 2846, 1633, 1594 cm^{-1}

MS(EI): 216(M^+)

(2) N-(4-(4-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミド・2塩酸塩の合成



実施例1の(5)において、フェニルピペラジンの代わりに1-(2, 4,

6-トリフルオロフェニル) ピペラジン・2塩酸塩を用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を白色結晶として得た。

融点 = 235 ~ 240 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.89(3H,s), 3.09-3.31(6H,m), 3.58(2H,t,J=12Hz), 4.28(2H,d,J=5.9Hz), 4.34(2H,d,J=4.6Hz), 7.19(2H,t,J=9.2Hz), 7.32(2H,d,J=7.9Hz), 7.62(2H,d,J=7.9Hz), 8.47(1H,t,J=5.9Hz), 11.5(1H,br.s).
IR(KBr): 3259, 2926, 2856, 1635, 1598 cm^{-1}

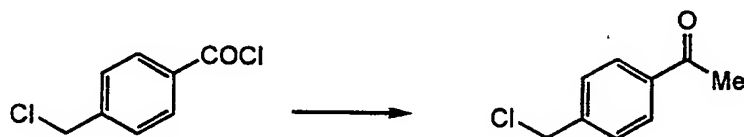
元素分析:

計算値 C;53.34, H;5.37, N;9.33

分析値 C;53.35, H;5.59, N;9.34

実施例 48: N-(1-(4-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)エチル)アセトアミドの合成

(1) 4-クロロメチルアセトフェノンの合成



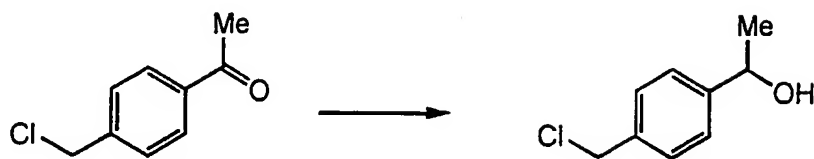
4-クロロメチルベンゾイルクロリド (40 g) とトリスアセチルアセトナト鉄 (0.75 g) のテトラヒドロフラン (400 ml) 溶液に、氷冷下、臭化メチルマグネシウム (3M、テトラヒドロフラン溶液) (70 ml) を滴下し、0 °C にて 2 時間攪拌した。反応液を水に注下し、セライトで濾過した。セライトを酢酸エチルで洗浄し、濾液を合して酢酸エチルにて抽出した。抽出液を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して黒赤色油状物質を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1 次いで酢酸エチル) に付し、標記化合物 (19 g) を淡褐色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.60(3H,s), 4.61(2H,s), 7.48(2H,d,J=7.9Hz), 7.95(2H,d,J=7.9Hz).

IR(KBr): 3005, 2964, 1683, 1609, 1574 cm^{-1}

MS(EI): 168(M^+)

(2) 1-(4-クロロメチルフェニル)エタノールの合成



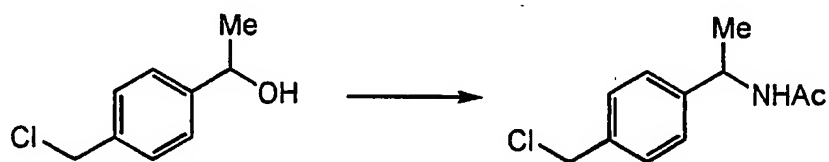
水素化ホウ素ナトリウム (4.9 g) のメタノール (70 ml) 溶液に氷冷下、4-クロロメチルアセトフェノン (22 g) のメタノール (60 ml) 溶液を滴下し、室温にて1時間攪拌した。反応液を水に注下し、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して淡褐色物質を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) に付し、標記化合物 (17 g) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.49(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 4.59(2H, s), 4.91(1H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 7.73(4H, s).

IR(KBr): 3360, 2974, 1513, 1445 cm^{-1}

MS(EI): 170(M^+)

(3) N-(1-(4-クロロメチルフェニル)エチル)アセトアミドの合成



1-(4-クロロメチルフェニル)エタノール (17 g) のアセトニトリル (102 ml) 溶液に氷冷下、濃硫酸 (5.7 ml) を滴下し、0℃にて3時間半攪拌し、次いで一晩放置した。反応液を水に注下し、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、無水

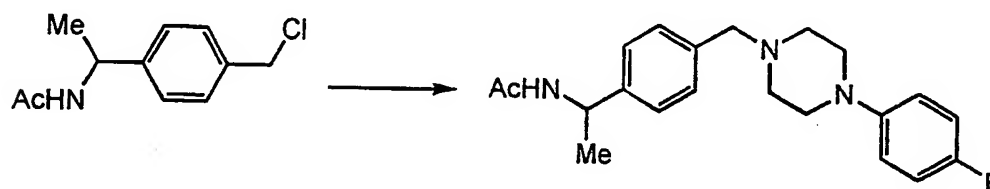
硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して白色固体を得た。この固体を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶することにより、標記化合物 (17 g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.48(3H,d,J=6.6Hz), 1.98(3H,s), 4.57(2H,s), 5.12(1H,dq,J=7.3,6.6Hz), 5.77(1H,br.s), 7.30(2H,d,J=7.9Hz), 7.36(2H,d,J=7.9Hz).

IR(KBr): 3267, 3061, 2978, 1631, 1540 cm^{-1}

MS(EI): 211(M^+)

(4) N-(1-(4-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)エチル)アセトアミドの合成



実施例1の(5)において、フェニルピペラジンの代わりに1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを、およびN-(4-クロロメチルフェニルメチル)アセトアミドの代わりにN-(1-(4-クロロメチルフェニル)エチル)アセトアミドをそれぞれ用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を白色結晶として得た。融点=101~103℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.49(3H,d,J=6.6Hz), 1.99(3H,s), 2.60(4H,dd,J=5.3,4.6Hz), 3.11(4H,dd,J=5.3,4.6Hz), 3.55(2H,s), 5.13(1H,dq,J=7.3,6.6Hz), 5.65(1H,d,J=7.3Hz), 6.83-6.98(4H,m), 7.27(2H,d,J=7.9Hz), 7.32(2H,d,J=7.9Hz).

IR(KBr): 3355, 2943, 2816, 1645, 1507 cm^{-1}

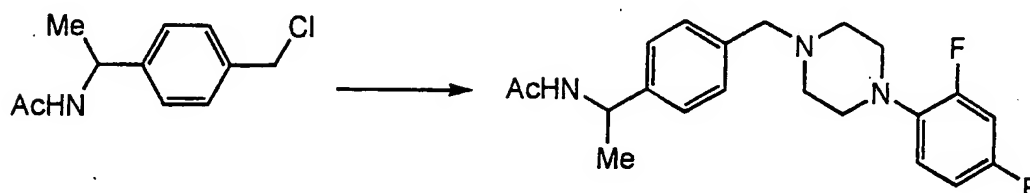
MS(EI): 355(M^+)

元素分析:

計算値 C;70.96, H;7.37, N;11.82

分析値 C;70.88, H;7.51, N;11.79

実施例 49 : N-(1-(4-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)エチル)アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) において、フェニルピペラジンの代わりに 1-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン・2 塩酸塩を、および N-(4-クロロメチルフェニルメチル)アセトアミドの代わりに N-(1-(4-クロロメチルフェニル)エチル)アセトアミドをそれぞれ用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を白色結晶として得た。融点 = 109 ~ 111 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.49(3H,d,J=6.6Hz), 1.99(3H,s), 2.62(4H,t,J=4.6Hz), 3.04(4H,t,J=4.6Hz), 3.56(2H,s), 5.13(1H,quintet,J=7.3Hz), 5.65(1H,d,J=7.9Hz), 6.74-6.94(3H,m), 7.27(2H,d,J=7.9Hz), 7.32(2H,d,J=7.9Hz).

IR(KBr): 3351, 2946, 2811, 1644, 1505 cm^{-1}

MS(EI): 373(M^+)

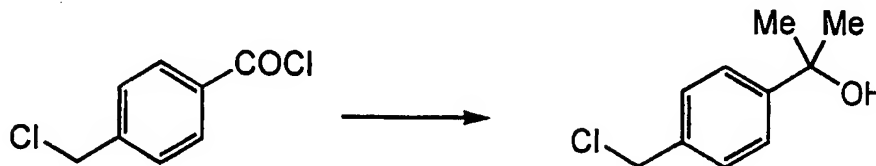
元素分析:

計算値 C;67.54, H;6.75, N;11.25

分析値 C;67.38, H;6.80, N;11.21

実施例 50 : N-(1-メチル-1-(4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)エチル)アセトアミドの合成

(1) 1-(4-クロロメチルフェニル)-1-メチルエタノールの合成



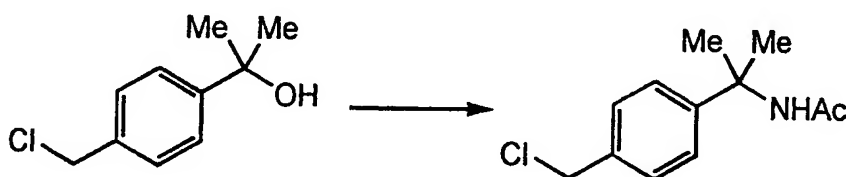
4-クロロメチルベンゾイルクロリド (40 g) のテトラヒドロフラン (400 ml) 溶液に氷冷下、臭化メチルマグネシウム (3M、テトラヒドロフラン溶液) (70 ml) を滴下し、0℃にて4時間半撹拌した。反応液を塩化アンモニウム水溶液に注下し、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して黄色油状物質を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=9:1) に付し、橙色油状物質を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) に付し、標記化合物 (10 g) を淡褐色油状物質として得た。融点=101~103℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 1.58(6\text{H}, \text{s}), 4.58(2\text{H}, \text{s}), 7.36(2\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 7.48(2\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz})$.

$\text{IR}(\text{KBr}): 3407, 2976, 2932, 1677, 1610 \text{ cm}^{-1}$

$\text{MS}(\text{EI}): 184(\text{M}^+)$

(2) N-(1-(4-クロロメチルフェニル)-1-メチルエチル) アセトアミドの合成



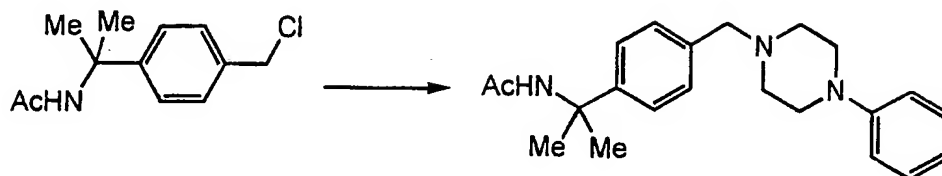
実施例48の(3)において、1-(4-クロロメチルフェニル)エタノールの代わりに1-(4-クロロメチルフェニル)-1-メチルエタノールを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を淡褐色物質として得た。融点=101~103℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 1.66(6\text{H}, \text{s}), 1.95(3\text{H}, \text{s}), 4.56(2\text{H}, \text{s}), 5.82(1\text{H}, \text{br.s}), 7.33(2\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 7.37(2\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz})$.

$\text{IR}(\text{KBr}): 3317, 3074, 2974, 1658, 1553 \text{ cm}^{-1}$

$\text{MS}(\text{EI}): 225(\text{M}^+)$

(3) N-(1-メチル-1-(4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)エチル)アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) において、N-(4-クロロメチルフェニルメチル)アセトアミドの代わりにN-(1-(4-クロロメチルフェニル)-1-メチルエチル)アセトアミドを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を白色結晶として得た。融点=110~111℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.70(6H,s), 1.97(3H,s), 2.60(4H,dd,J=5.3,4.6Hz), 3.19(4H,dd,J=5.3,4.6Hz), 3.54(2H,s), 5.70(1H,br.s), 6.84(1H,t,J=7.3Hz), 6.91(2H,d,J=7.9Hz), 7.25(2H,ddd,J=5.3,4.6,2.0Hz), 7.30(2H,d,J=8.6Hz), 7.35(2H,d,J=8.6Hz).

IR(KBr): 3325, 2923, 2810, 1659, 1601 cm^{-1}

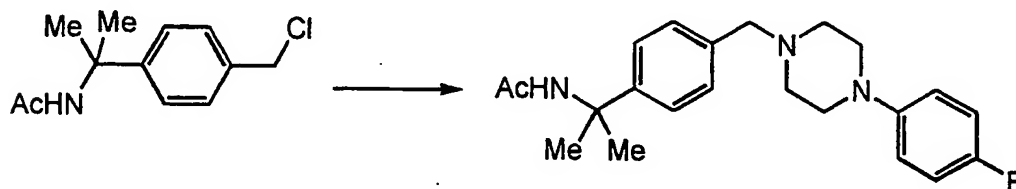
MS(EI): 351(M^+)

元素分析:

計算値 C;75.18, H;8.32, N;11.96

分析値 C;75.10, H;8.28, N;11.87

実施例 51: N-(1-メチル-1-(4-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)エチル)アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) において、フェニルピペラジンの代わりに1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを、およびN-(4-クロロメチルフェニルメチル)

アセトアミドの代わりにN-(1-(4-クロロメチルフェニル)-1-メチルエチル)アセトアミドをそれぞれ用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を淡褐色結晶として得た。融点=104.5~106℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.70(6H,s), 1.97(3H,s), 2.60(4H,dd,J=5.3,4.6Hz), 3.11(4H,dd,J=5.3,4.6Hz), 3.54(2H,s), 5.70(1H,br.s), 6.83-7.02(4H,m), 7.29(2H,d,J=8.6Hz), 7.32(2H,d,J=8.6Hz).

IR(KBr): 3323, 3002, 2811, 1658, 1549 cm^{-1}

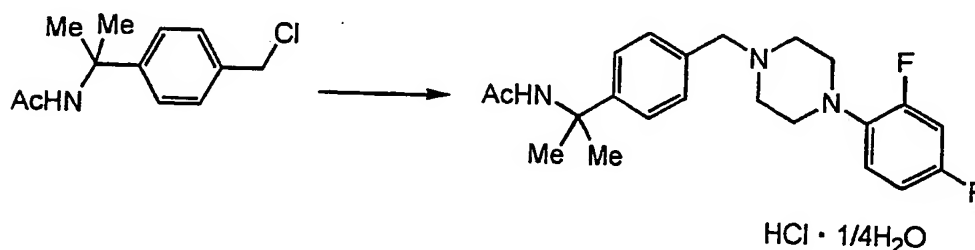
MS(EI): 369(M^+)

元素分析:

計算値 C;71.52, H;7.64, N;11.37

分析値 C;71.43, H;7.65, N;11.25

実施例52: N-(1-メチル-1-(4-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)エチル)アセトアミド・塩酸塩・1/4水和物の合成



実施例1の(5)において、フェニルピペラジンの代わりに1-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン・2塩酸塩を、およびN-(4-クロロメチルフェニルメチル)アセトアミドの代わりにN-(1-(4-クロロメチルフェニル)-1-メチルエチル)アセトアミドをそれぞれ用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を淡褐色結晶として得た。

融点=240.5~242℃

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$: 1.54(6H,s), 1.85(3H,s), 3.21-3.41(8H,m), 4.32(2H,d,J=4.0Hz), 6.80-7.28(3H,m), 7.38(2H,d,J=7.9Hz), 7.59(2H,d,J=7.9Hz), 8.17(1H,s), 11.6(1H,br.s).

IR(KBr): 3287, 2976, 2468, 1645, 1596 cm^{-1}

MS(ED): 387(M^+)

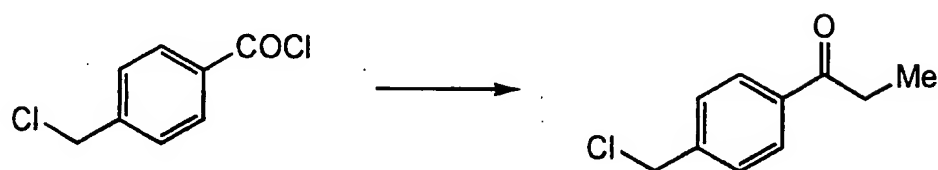
元素分析:

計算値 C;61.68, H;6.71, N;9.81

分析値 C;61.42, H;6.62, N;9.65

実施例 53 : N-(1-(4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)プロピル)アセトアミドの合成

(1) (4-クロロメチルフェニル)エチルケトンの合成



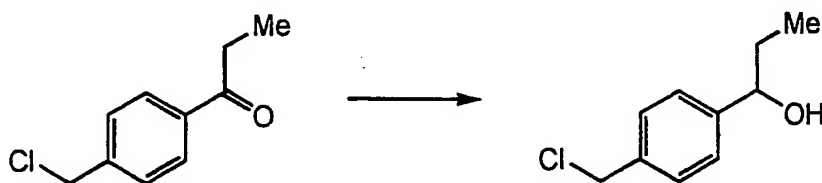
実施例 48 の (1) において、臭化メチルマグネシウム (3M、テトラヒドロフラン溶液) の代わりに臭化エチルマグネシウム (3M、エーテル溶液) を用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を淡黄色物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.23(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.00(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.61(2H, s), 7.48(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.96(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

IR(KBr): 2980, 2939, 1716, 1687, 1574 cm^{-1}

MS(ED): 182(M^+)

(2) 1-(4-クロロメチルフェニル)プロパノールの合成



実施例 48 の (2) において、4-クロロメチルアセトフェノンの代わりに

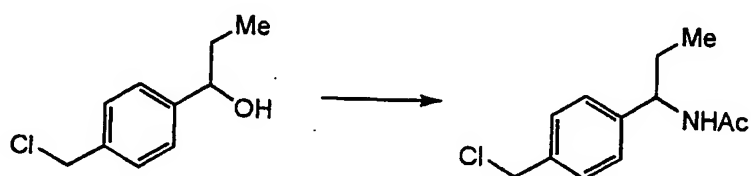
(4-クロロメチルフェニル) エチルケトンを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.92(3H,t,J=7.3Hz), 1.65-1.89(2H,m), 4.58(2H,s), 4.60(1H,t,J=6.6Hz), 7.33(2H,d,J=8.6Hz), 7.37(2H,d,J=8.6Hz).

IR(KBr): 3371, 2964, 2933, 1614, 1514 cm^{-1}

MS(EI): 184(M^+)

(3) N-(1-(4-クロロメチルフェニル)プロピル)アセトアミドの合成



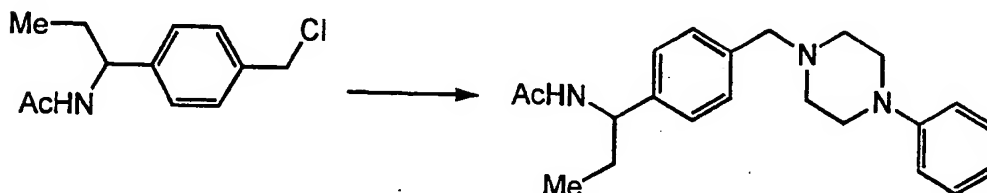
実施例48の(3)において、1-(4-クロロメチルフェニル)エタノールの代わりに1-(4-クロロメチルフェニル)プロパノールを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を白色物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.89(3H,t,J=7.3Hz), 1.70-1.93(2H,m), 1.98(3H,s), 4.57(2H,s), 4.88(1H,q,J=7.9Hz), 5.68(1H,d,J=7.3Hz), 7.27(2H,d,J=7.9Hz), 7.35(2H,d,J=7.9Hz).

IR(KBr): 3299, 2964, 2933, 1639, 1553 cm^{-1}

MS(EI): 225(M^+)

(4) N-(1-(4-(4-フェニルピペラジシン-1-イル)メチル)フェニル)プロピル)アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) において、N- (4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミドの代わりにN- (1- (4-クロロメチルフェニル) プロピル) アセトアミドを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を淡褐色結晶として得た。融点=109~110. 5℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.89(3H,dd,J=7.9,7.3Hz), 1.74-1.91(2H,m), 1.99(3H,s), 2.60(4H,dd,J=5.3,4.6Hz), 3.20(4H,dd,J=5.3,4.6Hz), 3.55(2H,s), 4.88(1H,dt,J=7.9,7.3Hz), 5.65(1H,d,J=7.9Hz), 6.84(1H,t,J=7.3Hz), 6.92(2H,d,J=7.9Hz), 7.24(2H,d,J=7.9Hz), 7.31(2H,d,J=7.9Hz).

IR(KBr): 3310, 2924, 2812, 1649, 1540 cm^{-1}

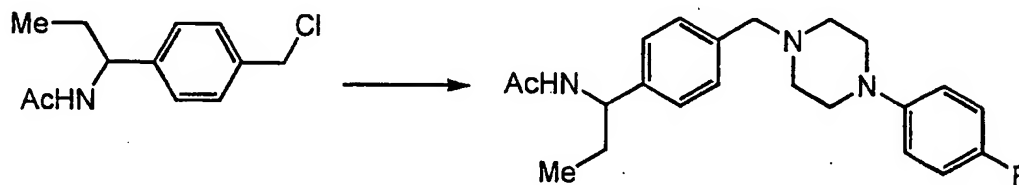
MS(ED): 351(M^+)

元素分析:

計算値 C;75.18, H;8.32, N;11.96

分析値 C;75.00, H;8.41, N;11.86

実施例 54: N- (1- (4- ((4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) プロピル) アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) において、フェニルピペラジンの代わりに1- (4-フルオロフェニル) ピペラジンを、およびN- (4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミドの代わりにN- (1- (4-クロロメチルフェニル) プロピル) アセトアミドをそれぞれ用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を淡褐色結晶として得た。融点=113~114℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.89(3H,dd,J=7.9,7.3Hz), 1.74-1.90(2H,m), 1.99(3H,s), 2.60(4H,dd,J=5.3,4.6Hz), 3.11(4H,dd,J=5.3,4.6Hz), 3.54(2H,s), 4.88(1H,dt,J=7.9,7.3Hz), 5.66(1H,d,J=7.9Hz), 6.83-6.99(4H,m), 7.23(2H,d,J=7.9Hz), 7.32(2H,d,J=7.9Hz).

IR(KBr): 3308, 2960, 2811, 1647, 1510 cm^{-1}

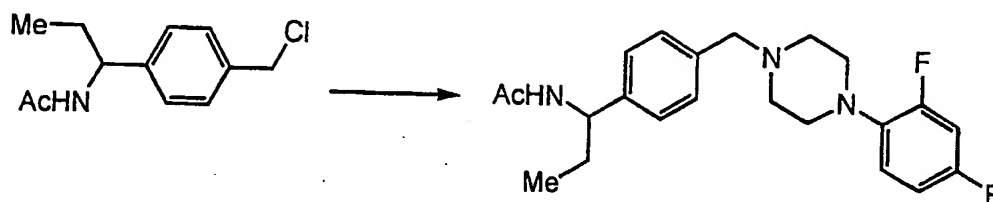
MS(ED): 369(M^+)

元素分析:

計算値 C;71.52, H;7.64, N;11.37

分析値 C;71.48, H;7.75, N;11.35

実施例 55 : N-(1-(4-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)プロピル)アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) において、フェニルピペラジンの代わりに 1-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジンを、および N-(4-クロロメチルフェニル)メチル)アセトアミドの代わりに N-(1-(4-クロロメチルフェニル)プロピル)アセトアミドをそれぞれ用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を淡褐色結晶として得た。融点 = 137 ~ 138 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.89(3H,t,J=7.3Hz), 1.74-1.90(2H,m), 1.99(3H,s), 2.62(4H,t,J=4.6Hz), 3.04(4H,t,J=4.6Hz), 3.55(2H,s), 4.88(1H,dt,J=7.8,7.3Hz), 5.69(1H,d,J=7.8Hz), 6.74-6.94(3H,m), 7.23(2H,d,J=7.9Hz), 7.31(2H,d,J=7.9Hz).

IR(KBr): 3316, 2946, 2828, 1647, 1508 cm^{-1}

MS(ED): 387(M^+)

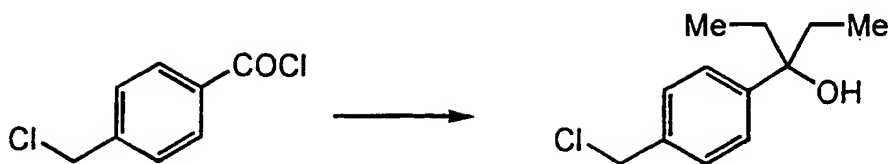
元素分析:

計算値 C;68.20, H;7.02, N;10.84

分析値 C;68.26, H;7.08, N;10.79

実施例 56 : N-(1-エチル-1-(4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)プロピル)アセトアミドの合成

(1) 1-(4-クロロメチルフェニル)-1-エチルプロパノールの合成



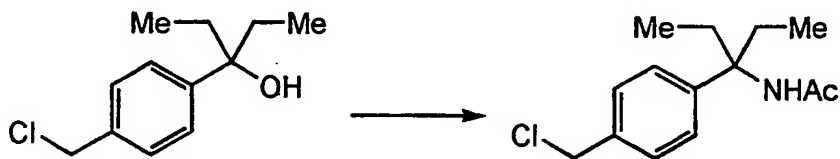
実施例 50 の (1) において、臭化メチルマグネシウム (3M、テトラヒドロフラン溶液) の代わりに臭化エチルマグネシウム (3M、エーテル溶液) を用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を褐色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.76(6H, dd, $J=7.9, 7.3\text{Hz}$), 1.73-1.93(4H, m), 4.59(2H, s), 7.36(4H, s).

IR(KBr): 3473, 2968, 2937, 1612, 1511 cm^{-1}

MS(EI): 183($\text{M}^+ - \text{Et}$)

(2) N-(1-(4-クロロメチルフェニル)-1-エチルプロピル) アセトアミドの合成



実施例 48 の (3) において、1-(4-クロロメチルフェニル) エタノールの代わりに 1-(4-クロロメチルフェニル)-1-エチルプロパノールを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を淡褐色油状物質として得た。

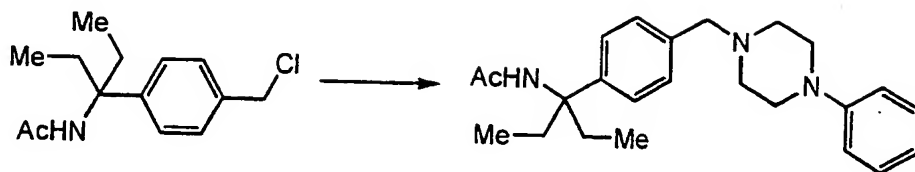
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.73(6H, dd, $J=7.9, 7.3\text{Hz}$), 1.91-2.21(4H, m), 2.01(3H, s), 4.57(2H, s), 5.54(1H, s), 7.29(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.35(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

IR(KBr): 3288, 2979, 2966, 1644, 1551 cm^{-1}

MS(EI): 254($\text{M}^+ + 1$)

(3) N-(1-エチル-1-(4-(4-フェニルピペラジン-1-イル))

メチル) フェニル) プロピル) アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) において、N-(4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミドの代わりに N-(1-(4-クロロメチルフェニル)-1-エチルプロピル) アセトアミドを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を白色結晶として得た。融点=139~140℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.73(6H, dd, $J=7.9, 7.3\text{Hz}$), 1.93-2.22(4H, m), 2.03(3H, s), 2.61(4H, dd, $J=5.3, 4.6\text{Hz}$), 3.20(4H, dd, $J=5.3, 4.6\text{Hz}$), 3.54(2H, s), 5.51(1H, br. s), 6.84(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 6.92(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.21-7.33(6H, m).

IR(KBr): 3269, 2973, 2827, 1648, 1602 cm^{-1}

MS(ED): 379(M^+)

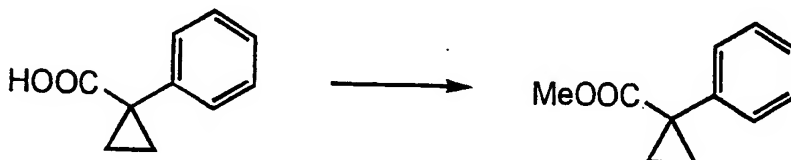
元素分析:

計算値 C;75.95, H;8.76, N;11.07

分析値 C;75.96, H;8.96, N;10.92

実施例 57: N-(1-(4-(4-フェニルピペラジーン-1-イル)メチル)フェニル)シクロプロピル)アセトアミドの合成

(1) 1-フェニルシクロプロパンカルボン酸 メチルエステルの合成



1-フェニルシクロプロパンカルボン酸 (9.8 g) のメタノール (121 ml) 溶液に濃硫酸 (0.1 ml) を加え、8時間加熱還流した。反応液に炭酸カリウム水溶液を加えて中和し、減圧濃縮した後、酢酸エチルにて抽出した。

抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して、標記化合物（8.5 g）を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.20(2H, dd, $J=6.6, 3.7\text{Hz}$), 1.61(2H, dd, $J=6.6, 3.7\text{Hz}$), 3.62(3H, s), 7.24-7.36(5H, m).

IR(KBr): 3059, 2953, 1724, 1603 cm^{-1}

MS(EI): 176(M^+)

(2) 1-(4-クロロメチルフェニル)シクロプロパンカルボン酸 メチルエステルの合成



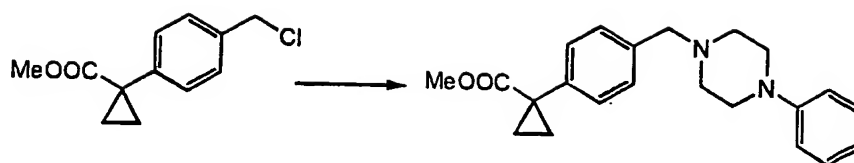
1-フェニルシクロプロパンカルボン酸 メチルエステル（8.5 g）の塩化メチレン（70 ml）溶液に氷冷下、四塩化チタン（8.0 ml）を加えた。この溶液に氷冷下、塩化メトキシメチル（5.5 ml）の塩化メチレン（30 ml）溶液を滴下し、室温にて5時間攪拌した後、一晩放置した。反応液を水に注下し、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して淡褐色油状物質を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=4：1）に付し、標記化合物（7.9 g）を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.19-1.21(2H, m), 1.58-1.64(2H, m), 3.62(3H, s), 4.57(2H, s), 7.33(4H, s).

IR(KBr): 3016, 2954, 1717, 1604 cm^{-1}

MS(EI): 224(M^+)

(3) 1-(4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル)フェニルシクロプロパンカルボン酸 メチルエステルの合成



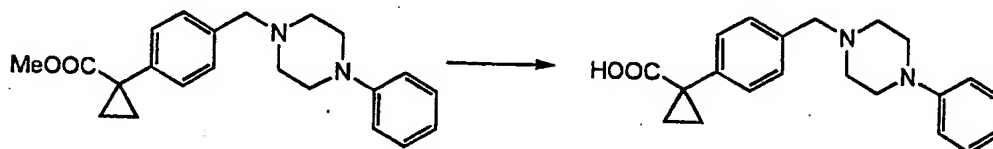
実施例 1 の (5) において、N-(4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミドの代わりに 1-(4-クロロメチルフェニル) シクロプロパンカルボン酸 メチルエステルを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.19(2H, dt, $J=4.0, 3.3\text{Hz}$), 1.60(2H, dt, $J=4.0, 3.3\text{Hz}$), 2.61(4H, dd, $J=5.3, 4.6\text{Hz}$), 3.20(4H, dd, $J=5.3, 4.6\text{Hz}$), 3.55(2H, s), 3.62(3H, s), 6.84(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 6.91(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.25-7.32(6H, m).

IR(KBr): 2934, 2923, 1713, 1601 cm^{-1}

MS(EI): 350(M^+)

(4) (4-(4-フェニルピペラジーン-1-イル)メチル)フェニルシクロプロパンカルボン酸の合成



1-(4-(4-フェニルピペラジーン-1-イル)メチル)フェニルシクロプロパンカルボン酸 メチルエステル (1.9 g) をメタノール (50 ml) とテトラヒドロフラン (10 ml) の混合溶液に溶解し、水酸化リチウム・1水和物 (0.46 g) を加えて4時間加熱還流した。反応液に塩酸を加えて中和し、減圧濃縮した後、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して、標記化合物 (1.2 g) を淡褐色固体として得た。

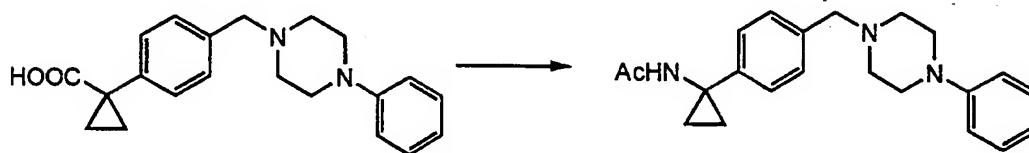
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.07(2H, t, $J=3.3\text{Hz}$), 1.40(2H, t, $J=3.3\text{Hz}$),

2.50(4H,t,J=4.6Hz), 3.11(4H,t,J=4.6Hz), 3.48(2H,s), 3.73(1H,br.s),
6.76(1H,t,J=7.3Hz), 6.91(2H,d,J=8.6Hz), 7.16-7.29(6H,m).

IR(KBr): 2934, 2822, 1697, 1600 cm^{-1}

MS(EI): 336(M^+)

(5) N-(1-(4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)シクロプロピルアセトアミドの合成



(4-(4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)シクロプロパンカルボン酸 (1.0 g) とトリエチルアミン (0.42 ml) のテトラヒドロフラン (70 ml) 溶液に氷冷下、クロル炭酸エチル (0.29 ml) を加え、0℃にて1時間20分撹拌した。この溶液に氷冷下、アジ化ナトリウム (0.2 g) の水 (3 ml) 溶液を加え30分撹拌した後、一晩放置した。反応液を水に注下し、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して褐色油状物質を得た。これをベンゼン (20 ml) に溶解し40分加熱還流した。反応液を氷冷し、臭化メチルマグネシウム (3M、テトラヒドロフラン溶液) (0.93 ml) を滴下し、室温にて1時間撹拌した。反応液を水に注下し、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して無色油状物質を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル: メタノール=20:1) に付し、白色固体を得た。この固体を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶することにより、標記化合物 (0.52 g) を白色結晶として得た。融点=129~139.5℃
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.26(4H,br.s), 1.99(3H,s), 2.58(4H,dd,J=5.3,4.6Hz), 3.18(4H,dd,J=5.3,4.6Hz), 3.51(2H,s), 6.15(1H,br.s), 6.84(1H,t,J=7.3Hz), 6.91(2H,d,J=7.9Hz), 7.09-7.32(6H,m).

IR(KBr): 3308, 2824, 1658, 1603, 1517 cm^{-1}

MS(ED): 349(M^+)

元素分析:

計算値 C;75.61, H;7.99, N;12.05

分析値 C;75.36, H;7.79, N;11.85

実施例 58 : N-(1-(4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)エチル)アセトアミド・2塩酸塩・1/4水和物の合成

(1) N-(1-フェニルエチル)アセトアミド



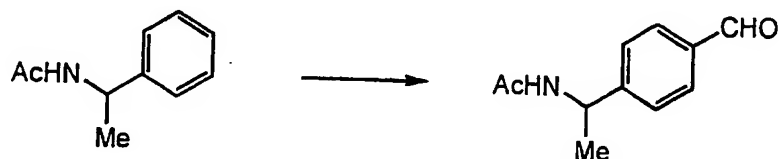
1-フェニルエチルアミン (10.45 g) とトリエチルアミン (14.4 ml) のジクロロメタン (100 ml) 溶液に、室温で無水酢酸 (9.0 ml) を滴下した。この溶液を室温にて5時間攪拌した。反応液を氷水 (200 ml) に注ぎ、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣を室温で3時間放置した。得られた素結晶をヘキサンで数回洗浄し、標記化合物 (14.0 g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.46(3H,d,J=6.6Hz), 1.95(3H,s), 5.10(1H,dt,J=5.4,5.4Hz), 6.10(1H,brs), 7.30(5H,m)

IR(KBr): 3282, 3062, 2979, 1645, 1552 cm^{-1}

MS(ED): 163(M^+)

(2) N-(1-(4-ホルミルフェニル)エチル)アセトアミド

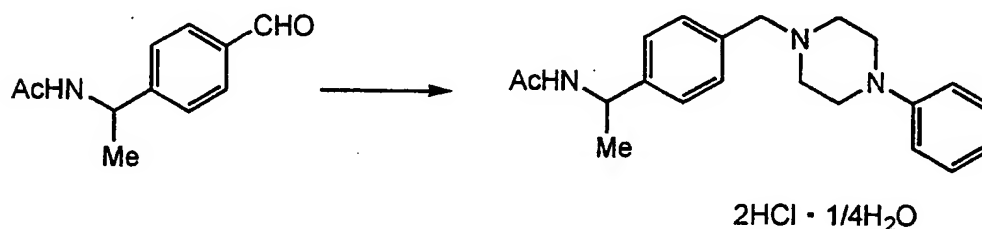


N-(1-フェニルエチル) アセトアミド (5.0 g) のジクロロメタン (100 ml) 溶液に四塩化チタン (16.7 ml) を 5℃以下で 30 分かけて滴下した。これにジクロロメチルメチルエーテル (14.1 ml) のジクロロメタン (30 ml) 溶液を 5℃以下で 30 分かけて滴下した。25℃で 3 時間、室温で 12 時間、さらに 25℃で 3 時間攪拌した後、氷水 (800 ml) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和重曹水 (500 ml) および飽和食塩水 (500 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 3) にて精製し、標記化合物 (0.35 g) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.48(3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 2.01(3H, s), 5.17(1H, dt, $J=7.1, 7.1\text{Hz}$), 6.04(1H, brs), 7.47(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.84(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 9.98(1H, s)

MS(EI): 191(M^+)

(3) N-(1-(4-(4-フェニルピペラジーン-1-イル)メチル)フェニル)エチル)アセトアミド・2塩酸塩・1/4水和物



N-(1-(4-ホルミルフェニル)エチル)アセトアミド (0.32 g) と水素化ホウ素ナトリウム (63 mg) のエタノール (10 ml) 溶液を室温で 1 時間攪拌した。2N塩酸 (1 ml) を加えて反応を止めた後、反応液を氷水 (100 ml) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和重曹水 (500 ml) および飽和食塩水 (500 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 5, その後 1 : 4) にて精製し、N-(1-(4-ヒドロキシメチルフェニル)エチル)アセトアミド

ド (100 mg) を無色油状物質として得た。得られた N-(1-(4-ヒドロキシメチルフェニル)エチル)アセトアミド (100 mg) とチオニルクロリド (0.050 ml) のクロロホルム (5 ml) 溶液を 60℃ で 1 時間攪拌した。これを酢酸エチル (100 ml) で希釈した後、飽和重曹水 (100 ml) に注ぎ、有機層を分取した。水層をさらに酢酸エチル (100 ml) で抽出した後、先の有機層と合わせた。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 酢酸エチルのみ) にて精製し、N-(1-(4-クロロメチルフェニル)エチル)アセトアミド (92 mg) を黄色結晶性物質として得た。

実施例 1 の (5) において、N-(4-クロロメチルフェニルメチル)アセトアミドの代わりに、ここで得られた N-(1-(4-クロロメチルフェニル)エチル)アセトアミドを用いて同様の反応・処理を行い、さらに 1 M の塩酸のエーテル溶液で処理することによって標記化合物 (40 mg) を白色結晶として得た。融点 = 196 ~ 200℃

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.34(3H,s), 1.85(3H,s), 3.20(4H,m), 3.33(2H,m), 3.78(2H,m), 4.34(2H,s), 6.86(1H,t,J=7.3Hz), 6.97(2H,d,J=8.6Hz), 7.26(1H,t,J=7.9Hz), 7.38(2H,d,J=8.6Hz), 7.61(2H,d,J=8.6Hz), 8.40(2H,d,J=7.9Hz), 11.41(1H,brs).

IR(KBr): 3437, 3244, 3055, 2987, 1639 cm⁻¹

MS(ED): 337(M⁺)

元素分析:

計算値 C;60.79, H;7.17, N;10.13

分析値 C;60.69, H;7.27, N;9.84

実施例 59: N-(4-(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成

(1) (4-アジドメチルフェニル)メチルケトン

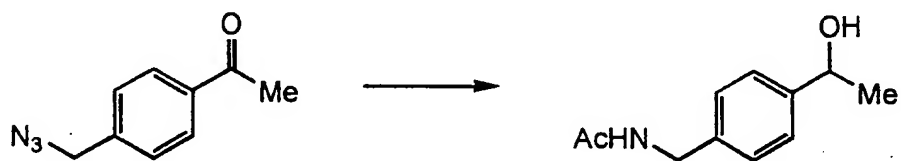


実施例 48 の (1) で得られた 4-クロロメチルアセトフェノン (8.8 g) とアジ化ナトリウムのジメチルホルムアミド (52 ml) 溶液を 50℃ で 3 時間攪拌した。反応液を氷水 (200 ml) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製し、標記化合物 (8.61 g) を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.61(3H,s), 4.42(2H,s), 7.42(2H,d,J=7.9Hz), 7.97(2H,d,J=8.6Hz).

IR(neat): 2102, 1684, 1608 cm^{-1}

(2) N-(4-(1-ヒドロキシエチル)フェニルメチル)アセトアミド



水素化リチウムアルミニウム (5.31 g) のテトラヒドロフラン (500 ml) 懸濁液に (4-アジドメチルフェニル) メチルケトン (8.18 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液を 5℃ 以下で 30 分かけて滴下した。30℃ で 2 時間攪拌した後、飽和硫酸ナトリウム水溶液 (30 ml) を加えて 1 時間攪拌した。不溶物を濾去した後、溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル (100 ml)、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) および水 (70 ml) に溶解した。これに無水酢酸 (4.8 ml) を激しく攪拌しながら、10-15℃ で 10 分かけて滴下した。室温で 1 時間攪拌した後、有機層を分離した。水層をさらに酢酸エチルにて抽出し、先の有機層と合わせた。有機層

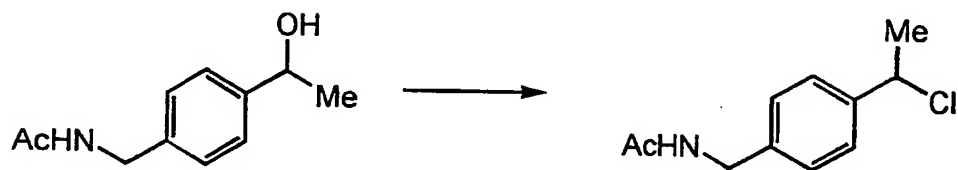
を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；メタノール：クロロホルム＝3：97，その後5：95）にて精製し、標記化合物（5.37 g）をやや褐色の油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.46(3H,d,J=6.6Hz), 1.98(3H,s), 2.21(1H,brs), 4.36(2H,d,J=5.3Hz), 4.87(1H,q,J=6.4Hz), 6.88(1H,brs), 7.22(2H,d,J=8.6Hz), 7.32(2H,d,J=7.9Hz).

IR(neat): 3296, 2972, 2821, 1653, 1556 cm^{-1}

MS(EI): 193(M^+)

(3) N-(4-(1-クロロエチル)フェニルメチル)アセトアミド



N-(4-(1-ヒドロキシエチル)フェニルメチル)アセトアミド（5.26 g）のクロロホルム（40 ml）溶液にチオニルクロリド（2.1 ml）のクロロホルム（10 ml）溶液を5℃以下で20分かけて滴下した。30℃で1時間攪拌した後、飽和重曹水に注ぎ、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；メタノール：クロロホルム＝4：96）にて精製し、標記化合物（4.08 g）を白色結晶として得た。

融点＝58～62℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.83(3H,d,J=6.6Hz), 1.99(3H,s), 4.39(2H,d,J=5.9Hz), 5.07(1H,q,J=6.8Hz), 6.12(1H,brs), 7.25(2H,d,J=7.9Hz), 7.37(2H,d,J=7.9Hz).

IR(KBr): 3286, 1649, 1547 cm^{-1}

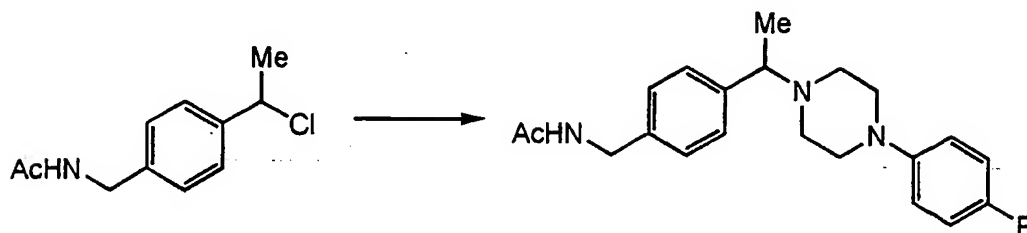
MS(EI): 211($\text{M}+1$) $^+$

元素分析:

計算値 C;62.41, H;6.67, N;6.62

分析値 C;62.68, H;6.81, N;6.59

(4) N-(4-(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)フェニルメチル)アセトアミド



実施例1の(5)において、フェニルピペラジンの代わりに1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン・2塩酸塩を用い、さらにN-(4-クロロメチルフェニルメチル)アセトアミドの代わりにN-(4-(1-クロロエチル)フェニルメチル)アセトアミドを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を白色結晶として得た。融点=128~130℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.30(3H,d,J=6.6Hz), 1.87(3H,s), 2.37-2.77(4H,m), 3.03(4H,t,J=5.0Hz), 3.39(1H,q,J=7.3Hz), 4.23(2H,d,J=5.3Hz), 6.86-7.05(4H,m), 7.21(2H,d,J=7.9Hz), 7.27(2H,d,J=8.6Hz), 8.30(1H,t,J=5.6Hz).

IR(KBr): 3323, 2818, 1651, 1535, 1510 cm^{-1}

MS(ED): 355(M^+)

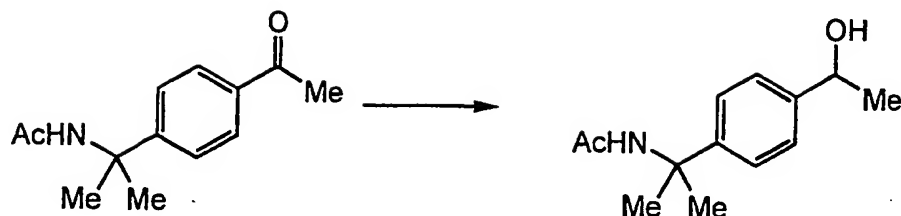
元素分析:

計算値 C;70.96, H;7.37, N;11.82

分析値 C;71.09, H;7.41, N;11.74

実施例60: N-(1-(4-(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)フェニル)-1-メチルエチル)アセトアミドの合成

(1) N-(1-(4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)-1-メチルエチル)アセトアミド

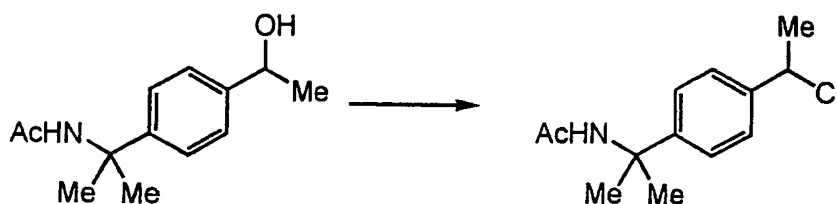


N-(1-(4-アセチルフェニル)-1-メチルエチル)アセトアミド (50.0 g) のメタノール (400 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (4.3 g) を 5℃以下で 30 分かけて滴下した。室温で 2 時間攪拌した後、2 N 塩酸 (60 ml) を加えた。常法により処理して得られた素結晶をエタノールから再結晶することにより、標記化合物 (42.17 g) を白色結晶として得た。融点 = 146 ~ 149℃

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$: 1.30(3H,d,J=6.6Hz), 1.52(6H,s), 1.81(3H,s), 4.67(1H,q,J=6.4Hz), 7.23(4H,s), 7.99(1H,s).

MS(EI): 221(M⁺)

(2) N-(1-(4-(1-クロロエチル)フェニル)-1-メチルエチル)アセトアミド



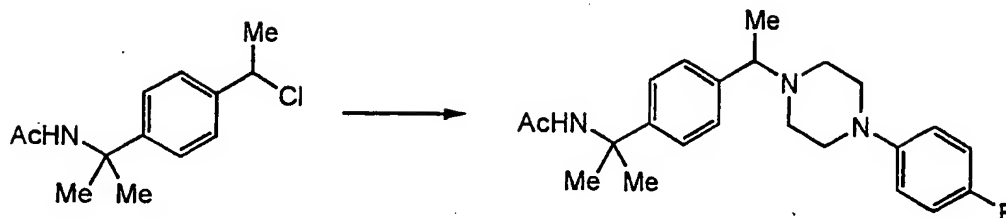
N-(1-(4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)-1-メチルエチル)アセトアミドを実施例 59 の (3) と同様にクロル化することにより、標記化合物を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.67(6H,s), 1.83(3H,d,J=6.6Hz), 1.95(3H,s), 5.07(1H,q,J=6.8Hz), 5.88(1H,brs), 7.39(4H,s).

MS(EI): 239(M⁺)

(3) N-(1-(4-(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン

1-イル) エチル) フェニル) - 1-メチルエチル) アセトアミド



実施例 1 の (5) において、フェニルピペラジンの代わりに 1-(4-フルオロフェニル) ピペラジン・2 塩酸塩を用い、さらに N-(4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミドの代わりに N-(1-(4-(1-クロロエチル)フェニル)-1-メチルエチル) アセトアミドを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を白色結晶として得た。

融点 = 156 ~ 157 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.30(3H,d,J=6.6Hz), 1.53(6H,s), 1.83(3H,s), 2.40-2.56(4H,m), 3.03(4H,t,J=4.6Hz), 3.38(1H,m), 6.87-7.05(4H,m), 7.21(2H,d,J=8.6Hz), 7.26(2H,d,J=8.6Hz), 7.98(1H,s)

IR(KBr): 3327, 2818, 1659, 1547, 1512 cm^{-1}

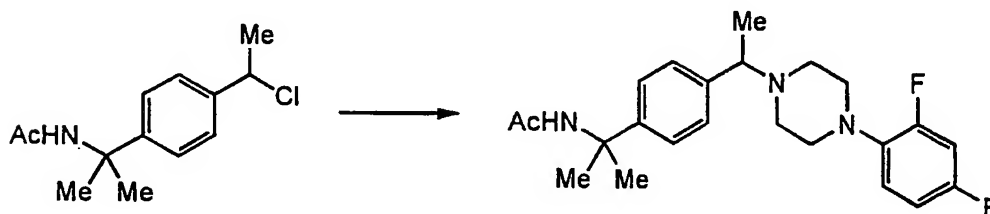
MS(EI): 383(M^+)

元素分析:

計算値 C;72.03, H;7.88, N;10.96

分析値 C;71.90, H;7.99, N;10.76

実施例 61 : N-(1-(4-(1-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)フェニル)-1-メチルエチル)アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) において、フェニルピペラジンの代わりに 1- (2, 4-ジフルオロフェニル) ピペラジン・2 塩酸塩を用い、さらに N- (4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミドの代わりに、実施例 60 の (2) で得られた N- (1- (4- (1-クロロエチル) フェニル) -1-メチルエチル) アセトアミドを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を白色の無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.30(3H,d,J=6.6Hz), 1.53(6H,s), 1.83(3H,s), 2.42-2.57(4H,m), 2.93(4H,m), 3.39(1H,q,J=6.6Hz), 6.92-7.18(3H,m), 7.21(2H,d,J=8.6Hz), 7.27(2H,d,J=8.6Hz), 7.99(1H,s).

IR(KBr): 3331, 2975, 2821, 1659, 1547, 1508 cm^{-1}

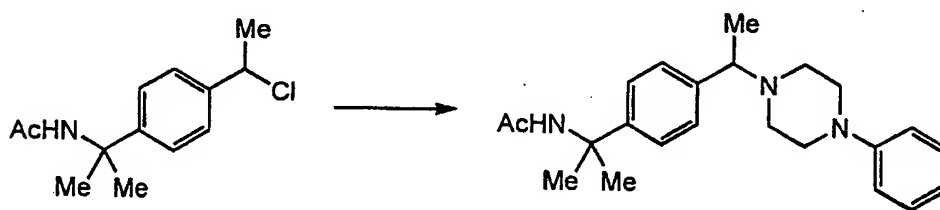
MS(EI): 401(M^+)

元素分析:

計算値 C;68.80, H;7.28, N;10.47

分析値 C;68.76, H;7.38, N;10.28

実施例 62: N- (1- (4- (1- (4-フェニルピペラジン-1-イル) エチル) フェニル) -1-メチルエチル) アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) において、N- (4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミドの代わりに、実施例 103 の (2) で得られた N- (1- (4- (1-クロロエチル) フェニル) -1-メチルエチル) アセトアミドを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を白色結晶として得た。

融点 = 169 ~ 171 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.31(3H,d,J=7.3Hz), 1.53(6H,s), 1.83(3H,s), 2.38-

2.58(4H,m), 3.09(4H,t,J=4.6Hz), 3.38(1H,q,J=6.6Hz), 6.75(1H,t,J=7.3Hz),
6.88(2H,d,J=7.9Hz), 7.18(2H,t,J=7.3Hz), 7.22(2H,d,J=8.6Hz),
7.27(2H,d,J=8.6Hz), 7.98(1H,s)

IR(KBr): 3286, 2974, 2823, 1655, 1603 cm^{-1}

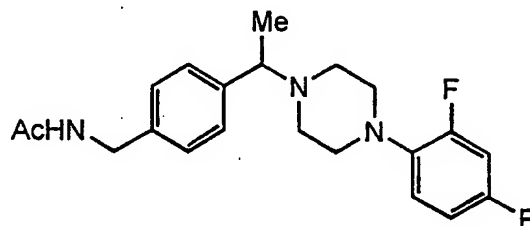
MS(EI): 365(M^+)

元素分析:

計算値 C;75.58, H;8.55, N;11.50

分析値 C;75.28, H;8.60, N;11.41

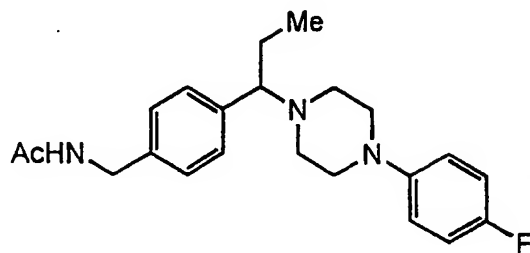
実施例 63 : N-(4-(1-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成



上記実施例と同様に反応・処理することにより、標記化合物を得た。

融点 = 96 ~ 97 °C

実施例 64 : N-(4-(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピル)フェニルメチル)アセトアミドの合成

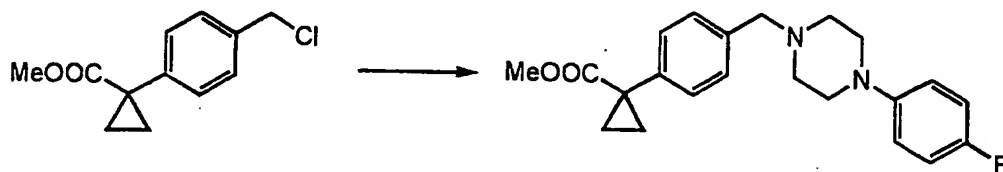


上記実施例と同様に反応・処理することにより、標記化合物を得た。

融点 = 134 ~ 135 °C

実施例 65 : N- (1- (4- ((4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) シクロプロピル) アセトアミドの合成

(1) 1- (4- ((4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) シクロプロパンカルボン酸メチルの合成

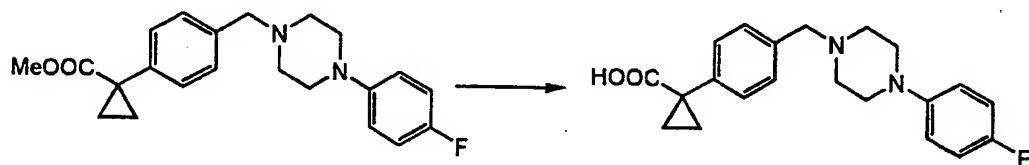


実施例 1 の (5) において、N- (4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミドの代わりに実施例 75 の (2) で得られた 1- (4-クロロメチルフェニル) シクロプロパンカルボン酸メチルを用い、さらにフェニルピペラジンの代わりに 1- (4-フルオロフェニル) ピペラジン・2 塩酸塩を用いて、同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.16-1.20(2H,m), 1.58-1.62(2H,m), 2.59-2.63(4H,m), 3.09-3.13(4H,m), 3.55(2H,s), 3.62(3H,s), 6.83-6.98(4H,m), 7.25-7.32(4H,m).

MS(EI): 368(M⁺)

(2) 1- (4- ((4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) シクロプロパンカルボン酸の合成

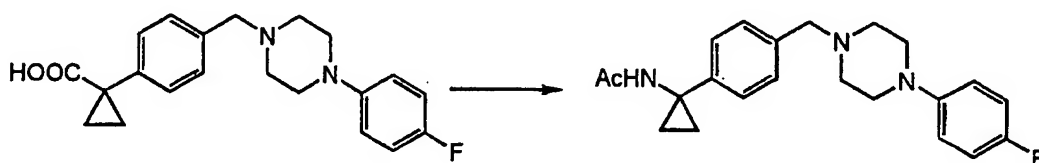


1- (4- ((4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) シクロプロパンカルボン酸メチル (2.26 g) をエタノール (18 ml) に溶解し、水酸化ナトリウム (0.49 g) の水 (4.6 ml) 溶液を加え、70℃で2時間加熱した。溶媒を留去し、水 (200 ml) を加え溶解した。塩酸を加えて中和後、酢酸エチル (300 ml) にて抽出した。

抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して、標記化合物 (1.73 g) を白色結晶として得た。融点 = 74 ~ 77 °C
¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.13-1.17(2H,m), 1.57-1.65(2H,m), 2.76-2.79(4H,m), 3.11-3.12(4H,m), 3.62(2H,s), 6.81-6.98(4H,m), 7.22-7.34(4H,m), 7.70(1H,br.s).

MS(EI): 354(M⁺)

(3) N-(1-(4-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)シクロプロピル)アセトアミドの合成



1-(4-(4-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)シクロプロパンカルボン酸 (1.73 g) の水 (1.7 ml) の懸濁液にアセトン (7 ml) を加えて溶解した。氷冷下、トリエチルアミン (0.75 ml) のアセトン (10 ml) 溶液を加え、クロロ炭酸エチル (0.56 ml) のアセトン (4 ml) 溶液を15分で滴下し、0 °Cにて30分撹拌した。この溶液に氷冷下、アジ化ナトリウム (0.48 g) の水 (3 ml) 溶液を10分で滴下し、30分間撹拌した。反応液を氷水 (100 ml) に注ぎ、ジエチルエーテルにて抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して油状物を得た。これをトルエン (17 ml) に溶解し、100 °Cで1時間加熱した。反応液を氷冷し、ヨウ化メチルマグネシウム (1 M、ジエチルエーテル溶液) (4.3 ml) を加え、室温にて30分撹拌した。反応液を塩化アンモニウム水に注ぎ、酢酸エチル (100 ml) にて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル: メタノール = 100 : 1) にて精製後、酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶することにより、標記化合物 (0.52 g) を白色結晶として

得た。融点=124~126℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.26 および 1.36(4H,s および d, $J=4.0\text{Hz}$), 2.00(3H,s), 2.56-2.62(4H,m), 3.08-3.13(4H,m), 3.51 および 3.54(2H,s および s), 6.09 および 6.12(1H,s および s), 6.83-6.98(4H,m), 7.10-7.32(4H,m).

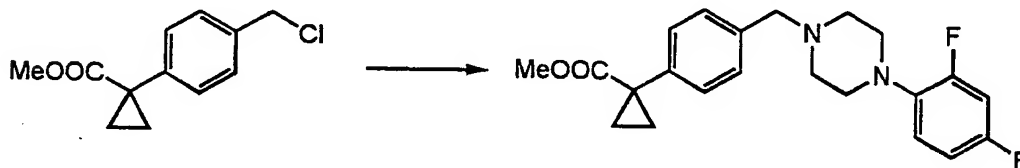
MS(EI): 367(M^+)

元素分析:

計算値 C;71.91, H;7.13, N;11.44

分析値 C;71.57, H;7.23, N;11.41

実施例 66 : N-(1-(4-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)シクロプロピル)アセトアミドの合成
(1) 1-(4-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)シクロプロパンカルボン酸メチルの合成

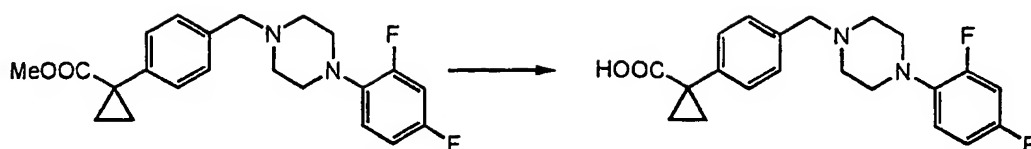


実施例 1 の (5) において、N-(4-クロロメチルフェニルメチル)アセトアミドの代わりに実施例 75 の (2) で得られた 1-(4-クロロメチルフェニル)シクロプロパンカルボン酸メチルを用い、さらにフェニルピペラジンの代わりに 1-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン・2塩酸塩を用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を橙色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.11-1.20(2H,m), 1.58-1.62(2H,m), 2.61-2.65(4H,m), 3.02-3.06(4H,m), 3.56(2H,s), 3.62(3H,s), 6.74-6.94(3H,m), 7.25-7.32(4H,m).

MS(EI): 386(M^+)

(2) 1-(4-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)シクロプロパンカルボン酸の合成



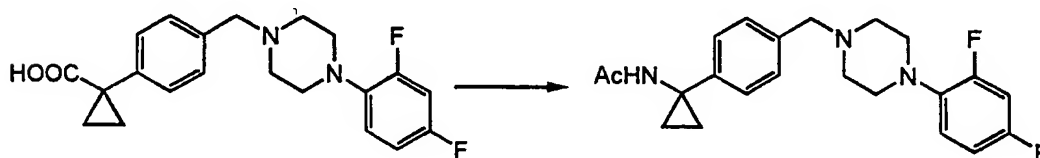
実施例 65 の (2) において、1-(4-((4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル)メチル)フェニル)シクロプロパンカルボン酸メチルの代わりに1-(4-((4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル)メチル)フェニル)シクロプロパンカルボン酸メチルを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を白色結晶として得た。

融点 = 70 ~ 74 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.13-1.19(2H,m), 1.57-1.65(2H,m), 2.81(4H,m), 3.04-3.05(4H,m), 3.62(2H,s), 6.73-7.36(8H,m)

MS(EI): 372(M⁺)

(3) N-(1-(4-((4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル)メチル)フェニル)シクロプロピル)アセトアミドの合成



実施例 65 の (3) において、1-(4-((4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル)メチル)フェニル)シクロプロパンカルボン酸の代わりに1-(4-((4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル)メチル)フェニル)シクロプロパンカルボン酸を用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を白色結晶として得た。

融点 = 124 ~ 125 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.26 および 1.32(4H,s および d, J=4.0Hz), 2.00(3H,s), 2.58-2.63(4H,m), 3.00-3.04(4H,m), 3.52 および 3.55(2H,s および s), 6.11 および 6.13(1H,s および s), 6.75-6.93(3H,m), 7.09-7.32(4H,m).

MS(EI): 385(M⁺)

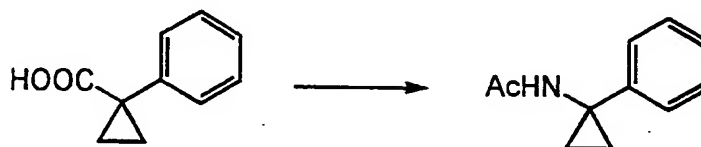
元素分析:

計算値 C;68.55, H;6.54, N;10.90

分析値 C;68.50, H;6.61, N;10.96

実施例 67: N-(1-(4-(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)フェニル)シクロプロピル)アセトアミドの合成

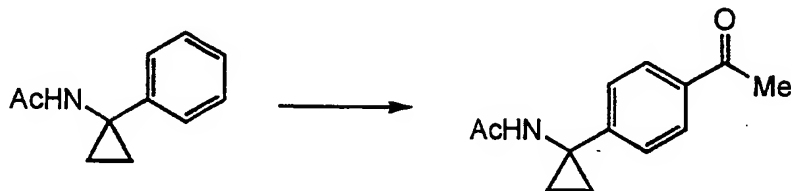
(1) N-(1-フェニルシクロプロピル)アセトアミドの合成



実施例 65 の (3) において、1-(4-((4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)シクロプロパンカルボン酸の代わりに 1-フェニルシクロプロパンカルボン酸を用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を淡黄色結晶として得た。融点=94~95℃
¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.24 および 1.33-1.36(4H,s および m), 1.96 および 1.97(3H,s および s), 6.36(1H,br.s), 7.13-7.35(5H,m).

MS(EI): 175(M⁺)

(2) N-(1-(4-アセチルフェニル)シクロプロピル)アセトアミドの合成

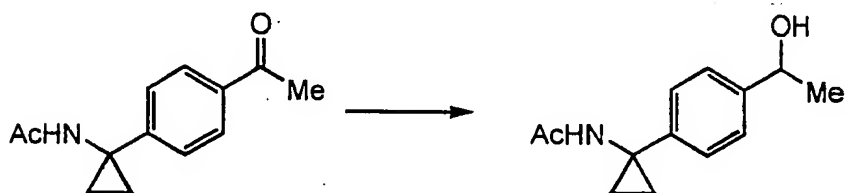


実施例 16 の (2) において、N-フェニルメチルアセトアミドの代わりに N-(1-フェニルシクロプロピル)アセトアミドを用いて同様の反応・処理を行うことにより標記化合物を白色結晶として得た。融点=128~131℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33 および 1.46(4H,s および s), 1.96 および 2.02(3H,s および s), 2.56 および 2.59(3H,s および s), 6.26 および 6.36(1H,br.s および br.s), 7.21-7.28(2H,m), 7.84-7.93(2H,m).

MS(EI): 217(M^+)

(3) N-(1-(4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)シクロプロピル)アセトアミドの合成

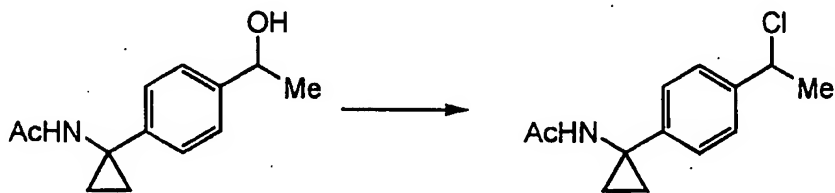


実施例 16 の (3) において、N-((4-アセチルフェニル) メチル) アセトアミドの代わりに N-(1-(4-アセチルフェニル)シクロプロピル)アセトアミドを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を白色結晶として得た。融点 = 114 ~ 116°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.25 および 1.35(4H,s および d, $J=3.3\text{Hz}$), 1.46 および 1.50(3H,d, $J=6.6\text{Hz}$ および s), 1.87 および 1.92(1H,d, $J=4.0\text{Hz}$ および d, $J=3.3\text{Hz}$), 1.97 および 1.98(3H,s および s), 4.82-4.90(1H,m), 6.17(1H,br.s), 7.11-7.35(4H,m).

MS(EI): 219(M^+)

(4) N-(1-(4-(1-クロロエチル)フェニル)シクロプロピル)アセトアミドの合成



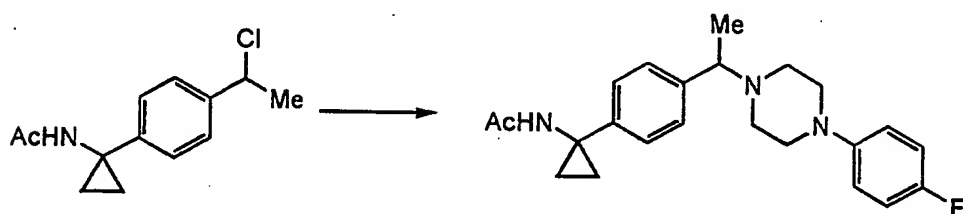
実施例 16 の (4) において、N-((4-(1-ヒドロキシエチル)フェ

ニル) メチル) アセトアミドの代わりにN-(1-(4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)シクロプロピル)アセトアミドを用いて同様の反応・処理を行うことにより標記化合物を白色結晶として得た。融点=104~107℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.25 および 1.35-1.38(4H,s および m), 1.81 および 1.85(3H,d,J=6.6Hz および s), 1.98(1H,s), 5.06(1H,q,J=6.6Hz), 6.25 および 6.29(1H,br.s および br.s), 7.11-7.40(4H,m).

MS(EI): 237(M^+)

(5) N-(1-(4-(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)フェニル)シクロプロピル)アセトアミドの合成



実施例1の(5)において、N-(4-クロロメチルフェニルメチル)アセトアミドの代わりにN-(1-(4-(1-クロロエチル)フェニル)シクロプロピル)アセトアミドを用い、さらにフェニルピペラジンの代わりに1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン・2塩酸塩を用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を白色結晶として得た。融点=149~150℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.26(3H,s), 1.35-1.39(4H,m), 2.00(3H,s), 2.48-2.66(4H,m), 3.05-3.10(4H,m), 3.32-3.45(1H,m), 6.12-6.14(1H,m), 6.81-6.98(4H,m), 7.08-7.30(4H,m).

MS(EI): 381(M^+)

元素分析:

計算値 C;72.41, H;7.40, N;11.01

分析値 C;72.33, H;7.39, N;10.94

実施例68: N-(4-(1-(4-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)-1-メチルエチル)フェニルメチル)アセトアミド・2塩酸塩・

1 水和物の合成

(1) 2-(4-メチルフェニル)-2-メチルプロピオニトリルの合成



60%水素化ナトリウム (50 g) とテトラヒドロフラン (225 ml) の懸濁液を 40℃ に加熱し、4-メチルフェニルアセトニトリル (74.5 g) のテトラヒドロフラン (75 ml) の溶液を 30 分で滴下した。40℃ で 30 分攪拌後、ヨウ化メチル (78 ml) のテトラヒドロフラン (75 ml) の溶液を 30 分で滴下した。40℃ で 1 時間攪拌後、反応液を水 (2000 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣を減圧蒸留にて精製することにより、標記化合物 (83.66 g) を無色油状物として得た。

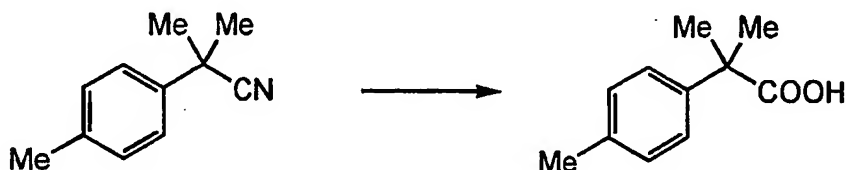
沸点 = 88 ~ 91℃ / 4 mmHg

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.70(6H, s), 2.34(3H, s), 7.19(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$),

7.35(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$).

MS(ED): 159(M^+)

(2) 2-(4-メチルフェニル)-2-メチルプロピオン酸の合成



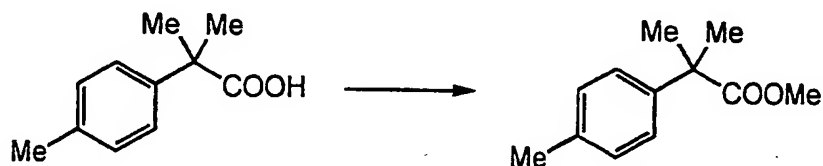
2-(4-メチルフェニル)-2-メチルプロピオニトリル (53.61 g)、水酸化ナトリウム (40.4 g)、ジエチレングリコール (160.8 ml)、水 (60.6 ml) の溶液を 18 時間還流した。反応液を水 (3000 ml) に注ぎ、濃塩酸 (90 ml) を加え、生じた結晶を濾別することにより、標記

化合物 (60.0 g) を淡褐色結晶として得た。融点 = 78 ~ 81 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.57(6H,s), 2.32(3H,s), 7.14(2H,d,J=8.6Hz),
7.28(2H,d,J=8.6Hz).

MS(EI): 178(M⁺)

(3) 2-(4-メチルフェニル)-2-メチルプロピオン酸メチルの合成

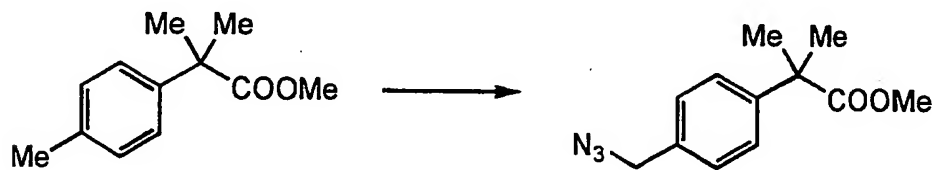


2-(4-メチルフェニル)-2-メチルプロピオン酸 (60.0 g)、硫酸 (0.6 ml)、メタノール (300 ml) の溶液を 19 時間還流した。溶媒を留去し、水 (200 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去し、標記化合物 (61.52 g) を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.56(6H,s), 2.32(3H,s), 3.64(3H,s), 7.13(2H,d,J=8.6Hz),
7.22(2H,d,J=8.6Hz).

MS(EI): 192(M⁺)

(4) 2-(4-アジドメチルフェニル)-2-メチルプロピオン酸メチルの合成

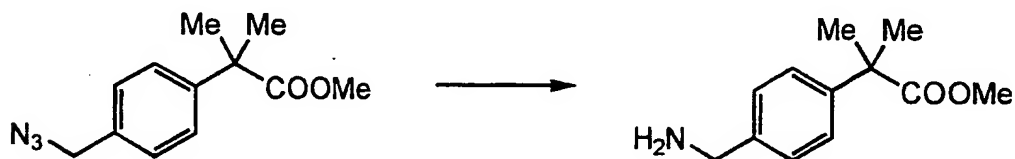


2-(4-メチルフェニル)-2-メチルプロピオン酸メチル (58.5 g)、N-ブロモコハク酸イミド (54.2 g)、過酸化ベンゾイル (1.2 g)、四塩化炭素 (300 ml) の溶液を 40 分還流した。冷却後、反応液を濾過した。濾液を亜硫酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネ

シウムにて乾燥後、溶媒を留去し、2-(4-ブロモメチルフェニル)-2-メチルプロピオン酸メチル(80.0 g)を淡褐色油状物として得た。この油状物のジメチルホルムアミド(500 ml)溶液にアジ化ナトリウム(21.14 g)を加え、80℃で40分攪拌した。反応液を水(1000 ml)に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン,ヘキサン:酢酸エチル=20:1)にて精製することにより、標記化合物(48.1 g)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 1.58(6\text{H}, \text{s}), 3.64(3\text{H}, \text{s}), 4.31(2\text{H}, \text{s}), 7.25-7.37(4\text{H}, \text{m})$.

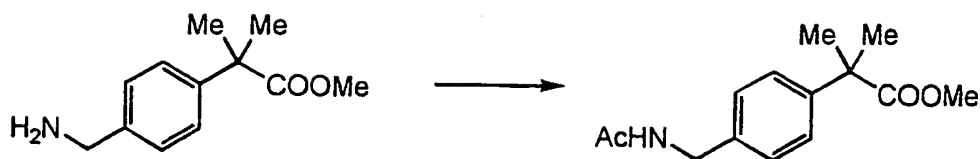
(5) 2-(4-アミノメチルフェニル)-2-メチルプロピオン酸メチルの合成



2-(4-アジドメチルフェニル)-2-メチルプロピオン酸メチル(48.1 g)およびトリフェニルホスフィン(59.5 g)のテトラヒドロフラン(480 ml)および水(24 ml)の混合溶液を30分還流した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;クロロホルム:メタノール=10:1,クロロホルム:メタノール:アンモニア水=10:1:0.3)にて精製することにより、標記化合物(29.4 g)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 1.57(6\text{H}, \text{s}), 2.42(3\text{H}, \text{s}), 3.63(3\text{H}, \text{s}), 3.83(2\text{H}, \text{s}), 7.25-7.32(4\text{H}, \text{m})$.

(6) 2-(4-アセトアミドメチルフェニル)-2-メチルプロピオン酸メチルの合成

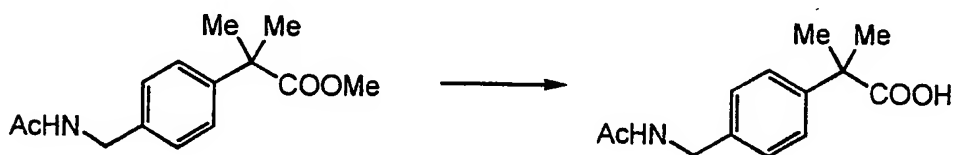


2-(4-アミノメチルフェニル)-2-メチルプロピオン酸メチル (29.4 g) とトリエチルアミン (23.8 ml) のジクロロエタン (300 ml) 溶液に、5℃にて塩化アセチル (11.1 ml) を30分で滴下し、室温で30分撹拌した。反応液を水に注ぎ、有機層を分離した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル: ヘキサン=3:1, 酢酸エチル) にて精製することにより、標記化合物 (23.47 g) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.56(6H,s), 1.98(3H,s), 3.63(3H,s), 4.37(2H,d,J=5.3Hz), 7.21-7.31(4H,m).

MS(EI): 249(M⁺)

(7) 2-(4-アセトアミドメチルフェニル)-2-メチルプロピオン酸の合成

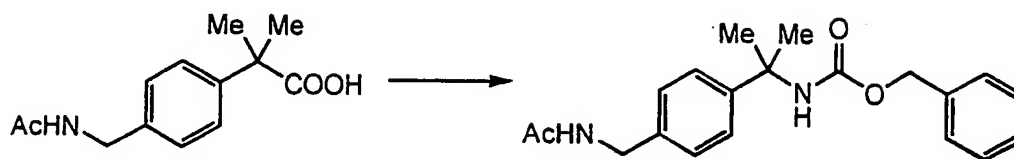


2-(4-アセチルアミノメチルフェニル)-2-メチルプロピオン酸メチル (23.47 g) のエタノール (160 ml) 溶液に、水酸化ナトリウム (7.53 g) の水 (94 ml) 溶液を加え、70℃で1時間撹拌した。溶媒を留去し、濃塩酸を加え、生じた結晶を濾別することにより、標記化合物 (14.0 g) を淡黄色結晶として得た。融点=166~169℃

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$: 1.45(6H,s), 1.85(3H,s), 4.21(2H,d,J=5.9Hz), 7.20(2H,d,J=8.6Hz), 7.29(2H,d,J=8.6Hz), 8.28(1H,br), 12.27(1H,br.s).

MS(EI): 235(M⁺)

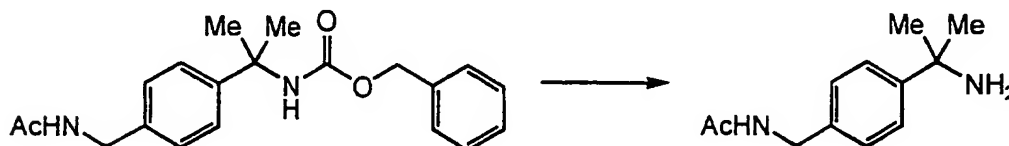
(8) N-(4-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成



2-(4-アセチルアミノメチルフェニル)-2-メチルプロピオン酸 (14 g) のアセトン (40 ml) とジメチルホルムアミド (30 ml) の混合溶液に氷冷下、トリエチルアミン (8.75 ml) を加え、クロロ炭酸エチル (6.76 g) のアセトン (20 ml) 溶液を10分で滴下し、0℃にて15分撹拌した。この溶液に氷冷下、アジ化ナトリウム (4.26 g) の水 (28 ml) 溶液を10分で滴下し、30分間撹拌した。反応液を氷水 (500 ml) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた油状物をトルエン (100 ml) に溶解し、80℃で2時間加熱した。この溶液にベンジルアルコール (6.7 ml) を加え、80℃で42時間撹拌した。反応液にイソプロピルアルコールを加え結晶化させることにより、標記化合物 (14.62 g) を白色結晶として得た。融点=132-135℃

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.51(6H,s), 1.86(3H,s), 4.21(4H,d,J=5.3Hz), 4.93(2H,m), 7.14-7.42(9H,m), 7.65(1H,br.s), 8.26-8.30(1H,br).

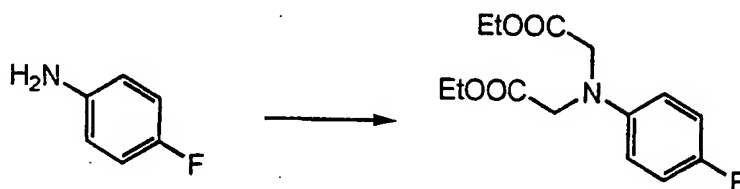
(9) N-(4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成



N- (4- (1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル) フェニルメチル) アセトアミド (9.57 g) のメタノール (200 ml) とクロロホルム (200 ml) の溶液に10%パラジウム炭素 (5.0 g) を加え、水素ガスを導入しながら、5時間攪拌した。反応液をセライト濾過後、溶媒を留去することにより、標記化合物 (5.8 g) を淡黄色無定型固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$: 1.63(6H,s), 1.87(3H,s), 4.23(2H,d,J=5.9Hz), 7.28(2H,d,J=7.9Hz), 7.52(2H,d,J=7.9Hz), 8.47(1H,br), 8.77(2H,br.s).

(10) N-エトキシカルボニルメチル-N- (4-フルオロフェニル) アミノ酢酸エチルの合成

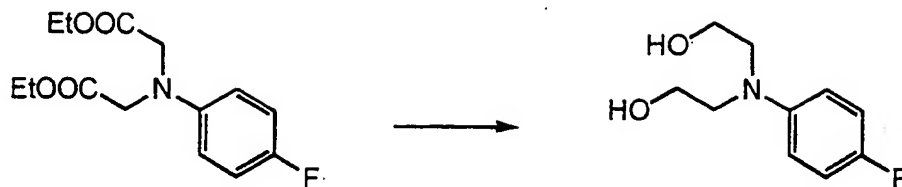


4-フルオロアニリン (10 g) とプロモ酢酸エチル (31.56 g) のジメチルホルムアミド (120 ml) の溶液に、炭酸カリウム (31.09 g) を加え、80℃にて1時間30分攪拌した。さらにプロモ酢酸エチル (13.5 g) と炭酸カリウム (6.22 g) を追加し、3時間攪拌した。反応液を水 (500 ml) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=7:1, 酢酸エチル) にて精製することにより、標記化合物 (13.51 g) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.26(6H,t,J=7.3Hz), 4.10(2H,s), 4.20(4H,q,J=7.3Hz), 6.51-6.61(2H,m), 6.86-6.96(2H,m).

MS(ED): 283(M⁺)

(11) N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) -4-フルオロフェニルアミンの合成

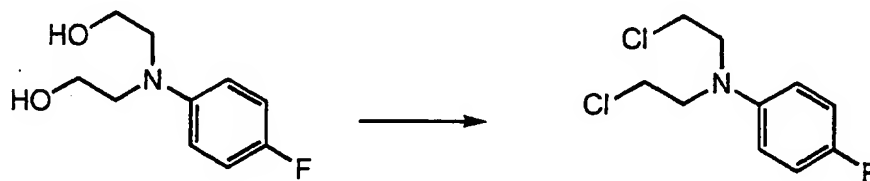


N-エトキシカルボニルメチル-N-(4-フルオロフェニル)アミノ酢酸エチル (13.51 g) のテトラヒドロフラン (135 ml) 溶液に、水素化ホウ素リチウム (4.15 g) を加え、60℃にて1時間攪拌した。反応液を水 (300 ml) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去することにより、標記化合物 (9.2 g) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.42-3.46(4H,m), 3.71-3.74(4H,m), 4.24(2H,br.s), 6.56-6.64(2H,m), 6.87-6.94(2H,m).

MS(EI): 199(M^+)

(12) N, N-ビス(2-クロロエチル)-4-フルオロフェニルアミンの合成

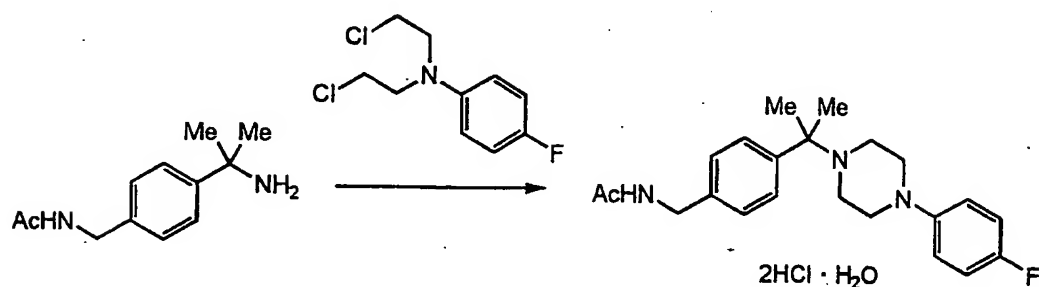


N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-4-フルオロフェニルアミン (9.2 g) の塩化メチレン (92 ml) 溶液に、氷冷下、塩化チオニル (7.1 ml) を10分で滴下し、室温にて1時間攪拌した。さらに反応液を1時間30分還流した後、重曹水に注いでアルカリ性とし、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=10:1) にて精製することにより、標記化合物 (4.88 g) を

橙色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 3.56\text{--}3.70(8\text{H}, \text{m}), 6.60\text{--}6.67(2\text{H}, \text{m}), 6.91\text{--}7.00(2\text{H}, \text{m})$.

(13) N-(4-(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)-1-メチルエチル)フェニルメチル)アセトアミド・2塩酸塩・1水和物の合成



N-(4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニルメチル)アセトアミド (1.55 g) および N,N'-ジ(2-クロロエチル)-4-フルオロアニリン (1.5 g) のジメチルスルホキシド (30 ml) 溶液に、炭酸カリウム (3.12 g) およびヨウ化カリウム (2.50 g) を加え、80℃で24時間攪拌した。反応液を水 (300 ml) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル: ヘキサン = 3:1) にて精製した。これをエタノール中 1 M 塩酸-エーテルで処理することにより、標記化合物 (0.33 g) を白色結晶として得た。

融点 = 179 ~ 181℃

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta: 1.87 \text{ および } 1.89(9\text{H}, \text{s} \text{ および } \text{s}), 2.88\text{--}2.96(2\text{H}, \text{m}), 3.35\text{--}3.44(4\text{H}, \text{m}), 3.61\text{--}3.66(2\text{H}, \text{m}), 4.28(2\text{H}, \text{d}, J=5.9\text{Hz}), 6.95\text{--}7.12(4\text{H}, \text{m}), 7.36(2\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 7.82(2\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 8.48(1\text{H}, \text{t}, J=5.9\text{Hz})$.

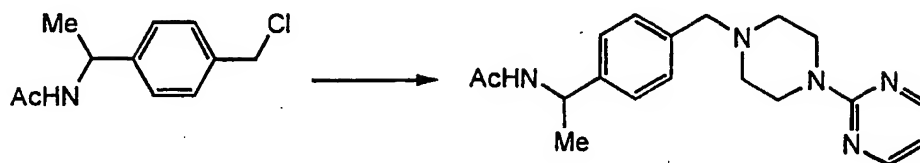
MS(EI): 369(M⁺)

元素分析:

計算値 C;57.39, H;7.01, N;9.13

分析値 C;57.63, H;6.96, N;9.19

実施例 69 : N-(1-(4-(4-(ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) エチル) アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) において、フェニルピペラジンの代わりに 1-(2-ピリミジル) ピペラジンを用い、さらに N-(4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミドの代わりに実施例 66 の (3) で得られた N-(1-(4-クロロメチルフェニル) エチル) アセトアミドを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を白色結晶として得た。融点 = 124 ~ 126 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.33(3H,d,J=7.3Hz), 1.84(3H,s), 2.40(4H,t,J=5.3Hz), 3.47(2H,s), 3.72(4H,t,J=5.0Hz), 4.91(1H,dq,J=7.3,7.3Hz), 6.60(1H,t,J=5.0Hz), 7.27(4H,s), 8.25(1H,d,J=7.9Hz), 8.34(2H,d,J=4.6Hz).

IR(KBr): 3309, 1643, 1587, 1547 cm^{-1}

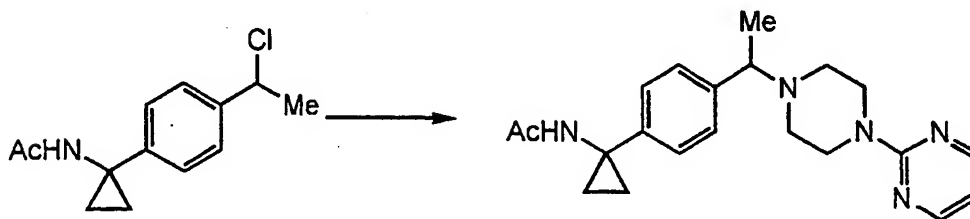
MS(EI): 339(M^+)

元素分析:

計算値 C;67.23, H;7.42, N;20.63

分析値 C;67.18, H;7.50, N;20.52

実施例 70 : N-(1-(4-(1-(4-(ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エチル) フェニル) シクロプロピル) アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) において、N-(4-クロロメチルフェニル) アセトアミドの代わりに N-(1-(4-(1-クロロエチル) フェニル) シクロプロピル) アセトアミドを用い、フェニルピペラジンの代わりに 1-(2-ピリミジル) ピペラジン・2 塩酸塩を用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を白色結晶として得た。融点 = 124 ~ 125 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.26(3H,s), 1.34-1.41(4H,m), 2.00(3H,s), 2.38-2.54(4H,m), 3.33-3.45(1H,m), 3.76-3.81(4H,m), 6.10 および 6.16(1H,s および s), 6.42-6.46(1H,m), 7.08-7.30(4H,m), 8.27(2H,d,J=4.6Hz).

MS(ED): 365(M^+)

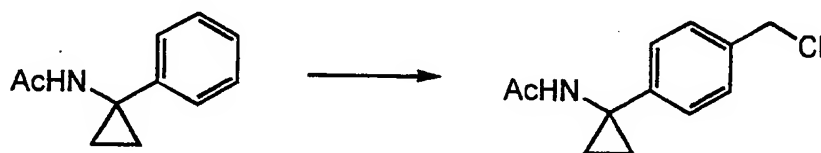
元素分析:

計算値 C;69.01, H;7.45, N;19.16

分析値 C;68.97, H;7.47, N;19.05

実施例 71: N-(1-(4-(4-(ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) シクロプロピル) アセトアミドの合成

(1) N-(1-(4-クロロメチルフェニル) シクロプロピル) アセトアミドの合成

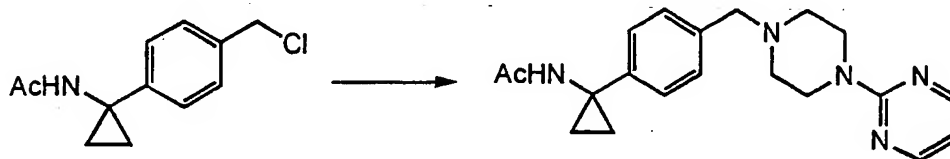


N-(1-フェニルシクロプロピル) アセトアミド (5.0 g) の塩化メチレン (35 ml) 溶液に氷冷下、四塩化チタン (6.26 ml) を加えた。この溶液に氷冷下、塩化メトキシメチル (4.33 ml) の塩化メチレン (15 ml) 溶液を 10 分で滴下し、室温にて 14 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、クロロホルム (50 ml) にて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) にて精製することによ

り標記化合物 (3.71 g) を白色結晶として得た。融点 = 124 ~ 127 °C
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.25 および 1.37(4H, s および s), 1.98(3H, s), 4.54 および
 4.57(2H, s および s), 6.17-6.28(1H, m), 7.12-7.36(4H, m).

MS(EI): 223(M⁺)

(2) N-(1-(4-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)シクロプロピル)アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) において、N-(4-クロロメチルフェニルメチル)アセトアミドの代わりに N-(1-(4-クロロメチルフェニル)シクロプロピル)アセトアミドを、さらにフェニルピペラジンの代わりに 1-(2-ピリミジル)ピペラジン・2 塩酸塩を用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を白色結晶として得た。融点 = 145 ~ 146 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.26 および 1.36(4H, s および d, J=5.3Hz), 2.00(3H, s),
 2.45-2.51(4H, m), 3.49 および 3.52(2H, s および s), 3.79-3.84(4H, m), 6.14(1H, s),
 6.44-6.48(1H, m), 7.09-7.32(4H, m), 8.29(2H, d, J=4.6Hz).

MS(EI): 351(M⁺)

元素分析:

計算値 C;68.35, H;7.17, N;19.93

分析値 C;68.30, H;7.07, N;19.77

実施例 72: N-(4-(4-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成

(1) 4-アセトアミドメチル安息香酸



4- (アミノメチル) 安息香酸 (20.46 g) の酢酸エチル (100 ml) 溶液に水酸化ナトリウム (12 g) 水溶液 (100 ml) を加え、更に無水酢酸 (14 ml) を 5~7℃ で加えた。この反応液を室温で 1 時間攪拌した後、10% 塩酸で酸性にし、酢酸エチル: エタノール (10:1) にて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して淡黄色固体 (27.2 g) を得た。得られた固体を酢酸エチル: エタノール (1:1, 500 ml) にて結晶化することにより、標記化合物 (16.7 g) を白色結晶として得た。融点 = 200~202℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.89(3H,s), 4.32(2H,d,J=5.9Hz), 7.36(2H,d,J=7.9Hz), 7.89(2H,d,J=8.6Hz), 8.41(1H,m), 12.84(1H,br.s)

IR(KBr): 3298, 1691, 1646, 1539 cm^{-1}

MS(EI): 193(M^+)

元素分析:

計算値 C;62.17, H;5.74, N;7.25

分析値 C;62.01, H;5.71, N;7.21

(2) 4-アセトアミドメチル安息香酸メチル



4-アセトアミドメチル安息香酸 (4.0 g) を 0.5% 塩化水素-メタノール溶液 (100 ml) に溶解した。この反応液を 40℃ で 3.5 時間攪拌した後、氷水 (300 ml) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して淡黄色固体 (4.3 g) を得た。得られた固体を酢酸エチル (50 ml) にて結晶化することにより、標記化合物 (3.2 g) を淡黄白色結晶として得た。融点 = 110~111℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.90(3H,s), 3.84(3H,s), 4.33(2H,d,J=5.9Hz),

7.39(2H,d,J=8.6Hz), 7.92(2H,d,J=7.9Hz), 8.43(1H,m)

IR(KBr): 3277, 1727, 1643, 1556 cm^{-1}

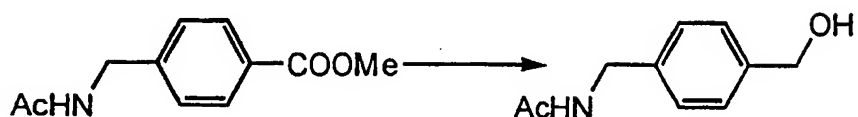
MS(EI): 207(M^+)

元素分析:

計算値 C;63.76, H;6.32, N;6.76

分析値 C;63.76, H;6.38, N;6.76

(3) N-(4-ヒドロキシメチルフェニルメチル) アセトアミド

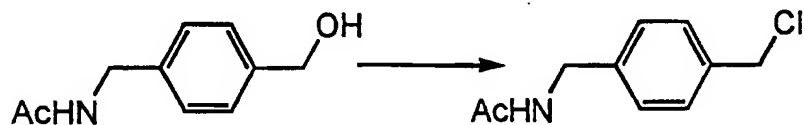


水素化リチウムアルミニウム (570 mg) のテトラヒドロフラン (80 ml) 懸濁液に 4-アセトアミドメチル安息香酸メチル (3.1 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を氷冷下で加えた。この反応液を室温で 1.5 時間攪拌した後、飽和硫酸ナトリウム水 (7 ml) を 10℃ で加え、室温で 1 時間攪拌した。沈殿物を濾別し、溶媒を留去して標記化合物 (2.8 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.86(3H,s), 4.22(2H,d,J=5.9Hz), 4.46(2H,s), 5.13(1H,br.s), 7.19(2H,d,J=7.9Hz), 7.25(2H,d,J=8.6Hz), 8.30(1H,m)

MS(EI): 179(M^+)

(4) N-(4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミド



N-(4-ヒドロキシメチルフェニルメチル) アセトアミド (1.5 g) のクロロホルム (50 ml) 溶液に塩化チオニル (0.73 ml) を加え、1 時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルにて結晶化するこ

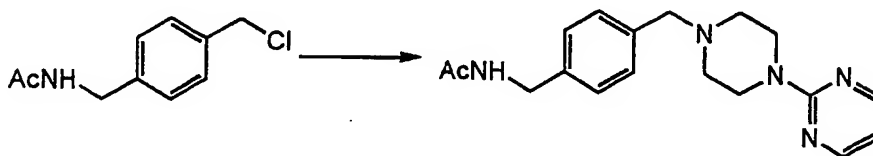
とにより標記化合物 (1.8 g) を淡黄色結晶として得た。

融点 = 116 ~ 118 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.01(3H,s), 4.40(2H,d,J=5.9Hz), 4.56(2H,s), 6.20(1H,br.s), 7.26(2H,d,J=8.6Hz), 7.34(2H,d,J=7.9Hz)

MS(EI): 197(M^+)

(5) N-(4-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド



N-(4-クロロメチルフェニルメチル)アセトアミド (15.0 g)、1-(2-ピリミジル)ピペラジン 2 塩酸塩 (19.8 g) および炭酸カリウム (42.0 g) のジメチルホルムアミド (200 ml) 溶液を 80 °C で 8.5 時間撹拌した。反応液を水 (500 ml) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して褐色油状物質 (24.0 g) を得た。得られた褐色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 20 : 1) にて精製して淡褐色油状物質 (18.7 g) を得た。得られた淡褐色油状物質を酢酸エチル: ヘキサン (5 : 1, 100 ml) にて結晶化した後、この結晶を酢酸エチル: ヘキサン (10 : 1, 100 ml) から再結晶することにより、標記化合物 (12.8 g) を白色結晶として得た。融点 = 120 ~ 121 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$: 1.87(3H,s), 2.38-2.42(4H,m), 3.47(2H,s), 3.70-3.73(4H,m), 4.24(2H,d,J=5.9Hz), 6.60(1H,t,J=4.6Hz), 7.20-7.29(4H,m), 8.30(1H,t,J=5.3Hz), 8.34(2H,d,J=4.6Hz)

IR(KBr): 3292, 2792, 1651, 1587 cm^{-1}

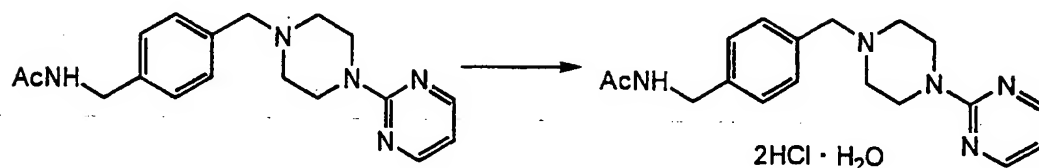
MS(EI): 325(M^+)

元素分析:

計算値 C;66.44, H;7.12, N;21.52

分析値 C;66.48, H;7.19, N;21.72

実施例 73 : N-(4-(4-(ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミド 2 塩酸塩 1 水和物の合成



N-(4-(4-(ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミド (5.1 g) のエタノール (40 ml) 溶液に 1 M 塩化水素-エーテル (40 ml) を加え、減圧下溶媒を留去することにより淡褐色固体物質 (7.2 g) を得た。得られた淡褐色固体物質を酢酸エチル/エタノールで結晶化および再結晶を行うことにより、標記化合物 (3.8 g) を白色結晶として得た。融点 = 194 ~ 195 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 1.89(3H,s), 2.95-3.10(2H,m), 3.25-3.35(2H,m), 3.40-3.55(2H,m), 4.25-4.32(4H,m), 4.65-4.71(2H,m), 5.20-5.40(3H,m), 6.78(1H,t,J=5.3Hz), 7.32(2H,d,J=7.9Hz), 7.61(2H,d,J=7.9Hz), 8.45(2H,d,J=4.6Hz), 8.50(1H,t,J=5.9Hz), 11.80(1H,brs)

IR(KBr): 3417, 3290, 1627, 1544 cm⁻¹

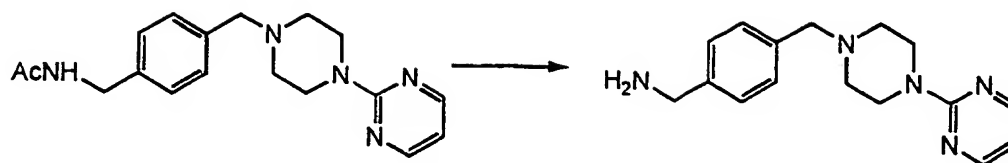
MS(EI): 325(M⁺)

元素分析:

計算値 C;51.93, H;6.54, N;16.82

分析値 C;52.26, H;6.40, N;16.86

実施例 74 : 2-(4-(4-(アミノメチル) フェニルメチル) ピペラジン-1-イル) ピリミジンの合成



N-(4-((4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド (4.0 g) を 10% 塩酸 (50 ml) に溶解し、12.5 時間加熱還流した。反応液に 10% 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした後、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をジソプロピルエーテルにて結晶化することにより、標記化合物 (2.2 g) を淡黄色結晶として得た。融点 = 70 ~ 72 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.38-2.42(4H,m), 2.70-3.10(2H,brs), 3.47(2H,s), 3.70-3.73(6H,m), 6.62(1H,t,J=4.6Hz), 7.23-7.30(4H,m), 8.34(2H,d,J=5.3Hz)

IR(KBr): 3358, 2939, 2817, 1585 cm^{-1}

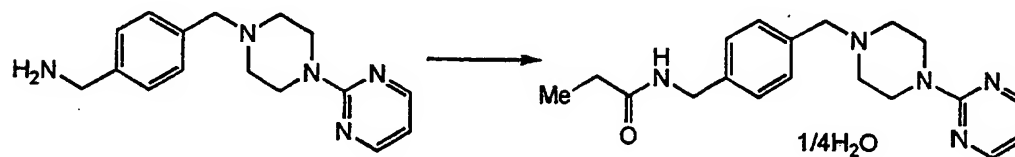
MS(EI): 283(M^+)

元素分析:

計算値 C;67.81, H;7.47, N;24.71

分析値 C;67.52, H;7.42, N;24.12

実施例 75: N-(4-((4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)プロピオンアミド 1/4 水和物の合成



2-(4-(4-(アミノメチル)フェニルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン (0.5 g)、プロピオン酸クロリド (0.18 ml) およびトリエチルアミン (0.3 ml) の塩化メチレン (20 ml) 溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応液を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下溶媒

を留去することにより、淡黄色固体物質（0.8 g）を得た。得られた淡黄色固体物質をヘキサン／酢酸エチル（1：1、50 ml）にて結晶化することにより、標記化合物（0.5 g）を淡黄色結晶として得た。

融点 = 103 ~ 105 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 1.03(3H,t,J=7.9Hz), 2.15(2H,q,J=7.9Hz), 2.40-2.43(4H,m), 3.49(2H,s), 3.70-3.74(4H,m), 4.25(2H,d,J=5.9Hz), 6.60(1H,t,J=4.6Hz), 7.19-7.30(4H,m), 8.25(1H,t,J=5.9Hz), 8.34(2H,d,J=4.6Hz)

IR(KBr): 3290, 2935, 1635, 1587 cm⁻¹

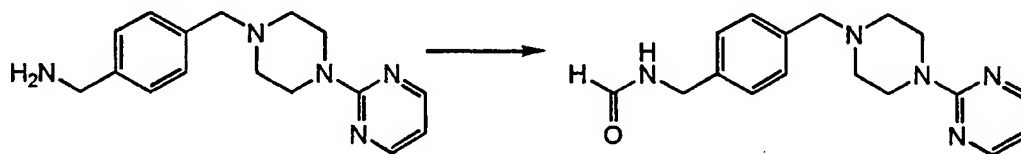
MS(ED): 339(M⁺)

元素分析:

計算値 C;66.35, H;7.47, N;20.36

分析値 C;66.31, H;7.50, N;19.97

実施例 76 : N-(4-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)ホルムアミドの合成



無水酢酸（0.30 ml）とギ酸（0.13 ml）の混合物を50~60 °Cで1時間攪拌して得られたアセティックホルミックアンヒドリドに、2-(4-(4-(アミノメチル)フェニルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン（0.42 g）の塩化メチレン（10 ml）溶液を氷冷下で加え、5~10 °Cで2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール=9：1）にて精製して黄色油状物質（0.46 g）を得た。得られた黄色油状物質を酢酸エチル／ジイソプロピルエーテルにて結晶化することにより、標記化合物（0.45 g）を淡黄色結晶として得た。融点 = 97 ~ 98 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.38-2.42(4H,m), 3.48(2H,s), 3.70-3.73(4H,m),
4.30(2H,d,J=5.9Hz), 6.60(1H,t,J=4.6Hz), 7.22-7.31(4H,m), 8.15(1H,s),
8.34(2H,d,J=4.6Hz), 8.45-8.55(1H,m)

IR(KBr): 3383, 2868, 1664, 1581 cm^{-1}

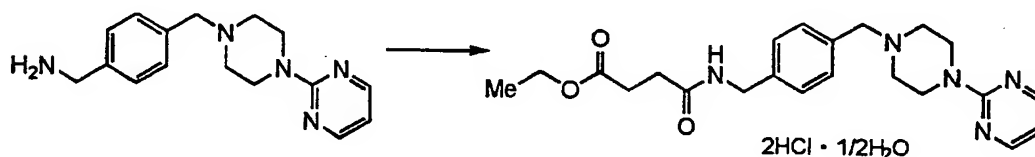
MS(EI): 311(M^+)

元素分析:

計算値 C;65.57, H;6.80, N;22.49

分析値 C;65.38, H;6.78, N;22.27

実施例 77: エチル N-(4-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジーン-1-イル)メチル)フェニルメチル)スクシンアミド 2塩酸塩 1/2水和物の合成



2-(4-(4-(アミノメチル)フェニルメチル)ピペラジーン-1-イル)ピリミジン (1.3 g)、エチルスクシニルクロリド (0.7 ml) およびトリエチルアミン (0.7 ml) の塩化メチレン (40 ml) 溶液を室温で4.5時間攪拌した。反応液にクロロホルム (100 ml) を加えた後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去することにより、褐色油状物質 (2.0 g) を得た。得られた褐色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール=9:1) にて精製して淡褐色油状物質 (2.0 g) を得た。得られた淡褐色油状物質にエタノール中1M塩化水素-エーテル (12 ml) を加え、減圧下濃縮した後、酢酸エチル/エタノールにて結晶化することにより、標記化合物 (1.4 g) を白色結晶として得た。融点=120~123℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.17(3H,t,J=7.3Hz), 2.40-2.55(4H,m), 2.95-3.10(2H,m), 3.30-3.35(2H,m), 3.45-3.55(2H,m), 4.05(2H,q,J=7.3Hz), 4.25-

4.35(4H,m), 4.65-4.75(2H,m), 4.80-4.90(2H,m), 6.77(1H,t,J=4.6Hz),
7.31(2H,d,J=7.9Hz), 7.60(2H,d,J=7.9Hz), 8.45(2H,d,J=4.6Hz),
8.52(1H,t,J=5.9Hz), 11.78(1H,brs)

IR(KBr): 3421, 3292, 2981, 1728, 1626 cm^{-1}

MS(EI): 411(M^+)

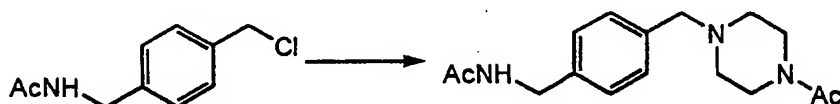
元素分析:

計算値 C;53.55, H;6.54, N;14.19

分析値 C;53.81, H;6.66, N;14.28

実施例 78 : N-(4-(4-(4,6-ジフルオロピリミジン-2-イル)ピペラジーン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成

(1) N-(4-(4-アセチルピペラジーン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド



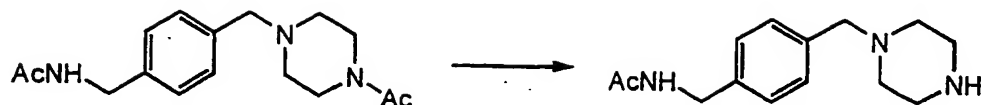
N-(4-クロロメチルフェニルメチル)アセトアミド (7.7 g)、1-アセチルピペラジン (5.0 g) および炭酸カリウム (8.1 g) のジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液を 80°C で 5 時間攪拌した。反応液を水 (250 ml) に注ぎ、クロロホルムにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して黄色油状物質を得た。得られた黄色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 9:1) にて精製することにより、標記化合物 (11.5 g) を無色透明油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.02(3H,s), 2.06(3H,s), 2.37-2.44(4H,m), 3.43-3.46(2H,m), 3.50(2H,s), 3.58-3.61(2H,m), 4.41(2H,d,J=5.9Hz), 6.00(1H,brs), 7.22-7.30(4H,m)

MS(EI): 289(M^+)

(2) N-(4-(4-(ピペラジーン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセ

トアミド

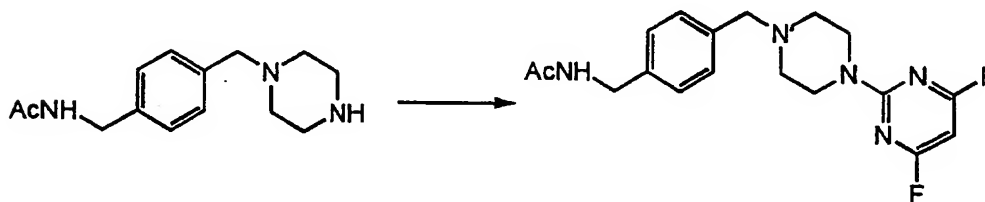


N-(4-((4-アセチルピペラジニン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド (11.5 g)、水酸化ナトリウム (4.0 g) のエタノール (20 ml) - 水 (20 ml) 溶液を18時間加熱還流した。反応液をクロロホルムにて抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して淡褐色油状物質 (9.1 g) を得た。得られた淡褐色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 9:1:0.3) にて精製することにより、標記化合物 (7.4 g) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.01(3H,s), 2.35-2.40(4H,m), 2.84-2.87(4H,m), 3.46(2H,s), 4.40(2H,d,J=5.30Hz), 5.91(1H,brs), 7.20-7.30(4H,m)

MS(ED): 247(M^+)

(3) N-(4-((4-(4,6-ジフルオロピリミジン-2-イル)ピペラジニン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド



2,4,6-トリフルオロピリミジン (1.4 g)、炭酸カリウム (2.1 g) のアセトニトリル (30 ml) 溶液中に、氷冷下、N-(4-((1-piperidin-1-yl)methyl)フェニルメチル)アセトアミド (2.5 g) のアセトニトリル (20 ml) 溶液を5分間で加え、同温で1.5時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を食塩水で

洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して白色固体物質 (3.2 g) を得た。得られた白色固体物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 50 : 1) にて精製することにより、N- (4- ((4- (4, 6-ジフルオロピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミドの粗精製物 (1.3 g) および N- (4- ((4- (2, 6-ジフルオロピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミドの粗精製物 (1.1 g) を得た。N- (4- ((4- (4, 6-ジフルオロピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミドの粗精製物を酢酸エチル: ジイソプロピルエーテルにて結晶化することにより標記化合物 (1.0 g) を白色結晶として得た。融点 = 128 ~ 129 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.03(3H,s), 2.46(4H,t,J=5.3Hz), 3.52(2H,s), 3.79(4H,t,J=5.3Hz), 4.43(2H,d,J=5.3Hz), 5.66(1H,t,J=1.3Hz), 5.75(1H,brs), 7.23-7.32(4H,m)

IR(KBr): 3288, 2918, 1635, 1552 cm^{-1}

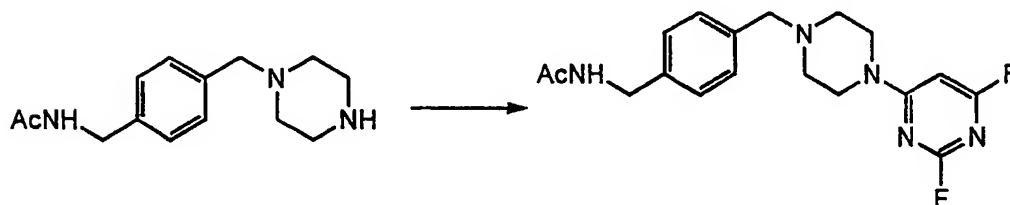
MS(EI): 361(M^+)

元素分析:

計算値 C;59.82, H;5.86, N;19.38

分析値 C;59.83, H;5.85, N;19.44

実施例 79: N- (4- ((4- (2, 6-ジフルオロピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミドの合成



実施例 78 の (3) で得られた N- (4- ((4- (2, 6-ジフルオロピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセ

トアミドの粗精製物 (1.1 g) を酢酸エチル：ジイソプロピルエーテルにて結晶化することにより標記化合物 (1.0 g) を白色結晶として得た。

融点 = 127 ~ 128 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.02(3H,s), 2.50(4H,t, $J=5.3\text{Hz}$), 3.53(2H,s), 3.55-3.70(4H,m), 4.42(2H,d, $J=5.9\text{Hz}$), 5.87(1H,d, $J=2.0\text{Hz}$), 5.85-6.95(1H,brs), 7.23-7.31(4H,m)

IR(KBr): 3259, 2946, 2823, 1624, 1560 cm^{-1}

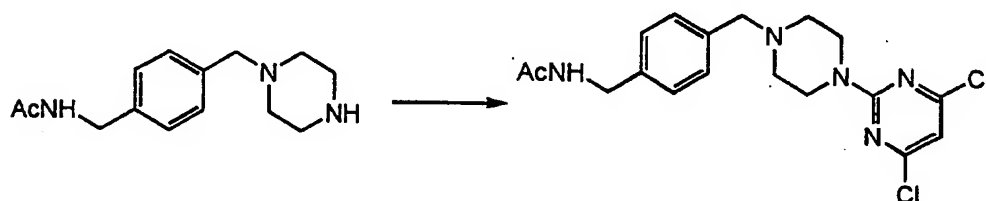
MS(EI): 361(M^+)

元素分析:

計算値 C;59.82, H;5.86, N;19.38

分析値 C;59.89, H;5.86, N;19.44

実施例 80 : N-(4-(4-(4,6-ジクロロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成



2, 4, 6-トリクロロピリミジン (1.0 g)、炭酸カリウム (0.84 g) のアセトニトリル (20 ml) 溶液中に、氷冷下、実施例 78 の (2) で得られた N-(4-(4-(4,6-ジクロロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド (1.0 g) のアセトニトリル (20 ml) 溶液を 5 分間で加え、同温で 30 分攪拌した。反応液を水 (100 ml) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して淡褐色油状物質 (1.6 g) を得た。得られた淡褐色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム：メタノール = 50 : 1) にて精製することにより、N-(4-(4-(4,6-ジクロロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトア

ミドの粗精製物 (0.28 g) および N-(4-((4-(2,6-ジクロロピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミドの粗精製物 (0.9 g) を得た。N-(4-((4-(4,6-ジクロロピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミドの粗精製物を酢酸エチル：ヘキサンにて結晶化することにより標記化合物 (0.2 g) を白色結晶として得た。融点 = 139 ~ 140 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$: 1.87(3H,s), 2.40-2.43(4H,m), 3.48(2H,s), 3.68-3.72(4H,m), 4.23(2H,d,J=5.9Hz), 6.90(1H,s), 5.75(1H,brs), 7.19-7.29(4H,m), 8.30(1H,t,J=5.9Hz)

IR(KBr): 3259, 2858, 1639, 1570 cm^{-1}

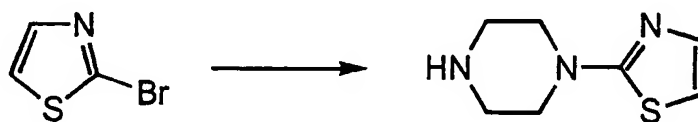
MS(EI): 394(M^+)

元素分析:

計算値 C;54.83, H;5.37, N;17.76

分析値 C;54.93, H;5.43, N;17.37

実施例 81: N-(4-((4-(チアゾール-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミド 塩酸塩 1/2 水和物の合成
(1) 1-(チアゾール-2-イル) ピペラジン

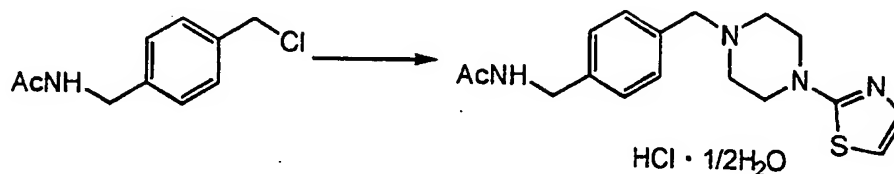


110 °C に加熱溶解したピペラジン (48 g) 中に 2-ブロモチアゾール (5 ml) を 20 分かけて滴下した後、150 °C で 1 時間攪拌した。反応液を水 (150 ml) 中に注ぎ、クロロホルムにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去することにより、標記化合物 (9.5 g) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$: 2.78(4H,t,J=5.3Hz), 3.29(4H,t,J=5.3Hz), 6.80(1H,d,J=4.0Hz), 7.15(1H,d,J=4.0Hz)

MS(EI): 169(M^+)

(2) N-(4-(4-(チアゾール-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミド 塩酸塩 1/2水和物



N-(4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミド (1.8 g)、1-(チアゾール-2-イル) ピペラジン (1.5 g) および炭酸カリウム (1.8 g) のジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液を 80℃ で 2.5 時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して褐色油状物質を得た。得られた褐色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 9:1) にて精製して淡褐色油状物質 (2.3 g) を得た。得られた淡褐色油状物質をエタノール (200 ml) に溶解し、1M 塩化水素-エーテル (7 ml) を加え、減圧下溶媒留去した。得られた残渣を酢酸エチル: エタノール (1:1, 100 ml) にて結晶化した後、この結晶を酢酸エチル: エタノール: メタノール (1:1:1, 100 ml) から再結晶することにより、標記化合物 (1.2 g) を白色結晶として得た。

融点 = 120 ~ 121℃

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.89(3H,s), 3.00-3.35(4H,m), 3.50-3.65(2H,m), 3.70-3.80(4H,m), 3.90-4.10(2H,m), 4.28(2H,d,J=5.9Hz), 4.35(2H,s), 6.99(1H,d,J=4.0Hz), 7.24(1H,d,J=4.0Hz), 7.32(1H,d,J=7.9Hz), 7.61(1H,d,J=7.9Hz), 8.48(1H,t,J=5.9Hz), 11.86(1H,brs)

IR(KBr): 3311, 2526, 2507, 1641, 1521 cm⁻¹

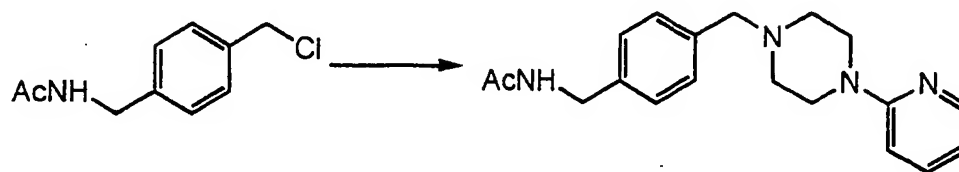
MS(ED): 330(M⁺)

元素分析:

計算値 C;54.32, H;6.44, N;14.90

分析値 C;54.10, H;6.31, N;14.73

実施例 82 : N-(4-(4-(ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミドの合成



N-(4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミド (1.0 g)、1-(2-ピリジル) ピペラジン (1.4 g) および炭酸カリウム (4.2 g) のジメチルホルミアミド (20 ml) 溶液を 60-70°C で 2.5 時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して褐色油状物質を得た。得られた褐色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 20:1) にて精製して淡黄色油状物質 (2.5 g) を得た。得られた淡黄色油状物質を酢酸エチルにて結晶化して、この結晶を酢酸エチルから再結晶することにより、標記化合物 (1.4 g) を白色結晶として得た。融点 = 100~101°C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.89(3H,s), 2.40-2.45(2H,m), 2.45-2.30(2H,m), 3.40-3.50(4H,m), 4.23(2H,d,J=5.9Hz), 6.62(1H,dd,J=5.3,7.3Hz), 6.78(1H,d,J=8.6Hz), 7.20-7.29(4H,m), 7.47-7.54(1H,m), 8.09(1H,dd,J=1.3,4.6Hz), 8.25-8.35(1H,m)

IR(KBr): 3319, 2940, 2809, 1645, 1594 cm⁻¹

MS(EI): 324(M⁺)

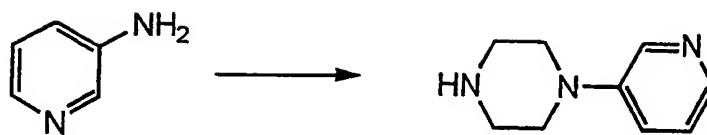
元素分析:

計算値 C;70.34, H;7.46, N;17.27

分析値 C;70.10, H;7.50, N;17.05

実施例 83 : N-(4-(4-(ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミド 1/2 水和物の合成

(1) 1-(ピリジン-3-イル) ピペラジン

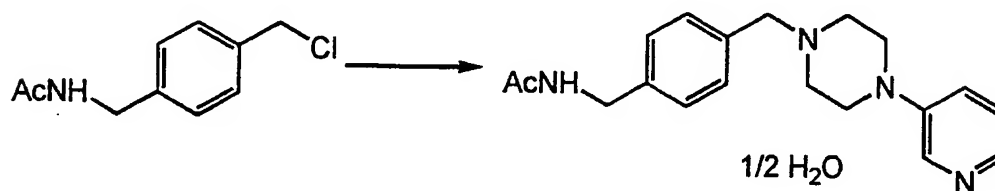


3-アミノピリジン (2.0 g) およびビス (2-クロロエチル) アミン塩酸塩 (3.8 g) の *o*-キシレン (40 ml) 懸濁液を 140℃ で 20 時間攪拌した。反応液を水にて抽出し、水層を 2 N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 9 : 1 : 0.5) にて精製することにより、標記化合物 (0.55 g) を黒褐色油状物質として得た。

¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ: 2.83(4H, d, J=5.3Hz), 3.08(4H, d, J=5.3Hz), 7.17-7.21(1H, m), 7.26-7.30(1H, m), 7.97(1H, d, J=2.6Hz), 8.27(1H, d, J=3.3Hz)

MS(EI): 163(M⁺)

(2) N-(4-(4-(ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド 1/2 水和物



N-(4-クロロメチルフェニルメチル)アセトアミド (0.67 g)、1-(3-ピリジル)ピペラジン (0.55 g) および炭酸カリウム (0.93 g) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を 80℃ で 4 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、クロロホルムにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して黒色油状物質を得た。得られた黒色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホ

ルム：メタノール＝４：１）にて精製して褐色固体物質を得た。得られた褐色固体物質を酢酸エチル－メタノールにて結晶化することにより、標記化合物（２００ｍｇ）を白色結晶として得た。融点＝１３９～１４０℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.87(3H,s), 2.48-2.51(4H,m), 3.15-3.20(4H,m), 3.49(2H,s), 4.23(2H,d,J=5.9Hz), 7.17-7.31(6H,m), 7.98(1H,d,J=3.3Hz), 8.27(1H,d,J=2.6Hz), 8.30(1H,t,J=5.9Hz)

IR(KBr): 3455, 3232, 3041, 1660, 1568 cm^{-1}

MS(EI): 324(M^+)

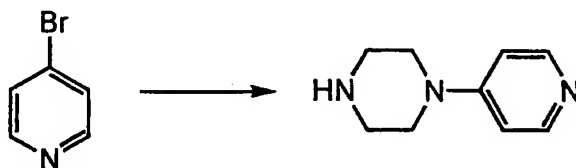
元素分析:

計算値 C;68.44, H;7.56, N;16.80

分析値 C;68.32, H;7.59, N;16.72

実施例 84 : N-（４-（（４-（ピリジン-４-イル）ピペラジン-１-イル）メチル）フェニルメチル）アセトアミドの合成

(1) 1-（ピリジン-４-イル）ピペラジン

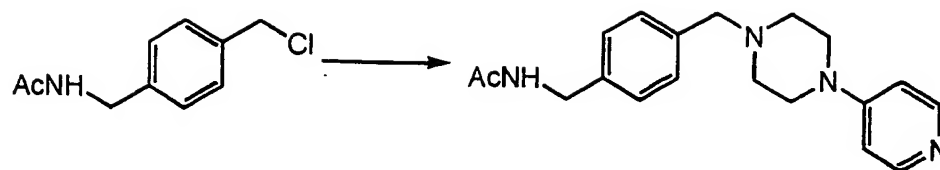


１１０℃で溶解したピペラジン（３．６ｇ）中に４-ブロモピリジン（１．０ｇ）を加え、１４０－１５０℃で１時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、クロロホルムにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去することにより、標記化合物（０．６４ｇ）を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.78(4H,t,J=5.3Hz), 3.20(4H,t,J=5.3Hz), 6.77(2H,dd,J=1.3,6.6Hz), 8.14(2H,d,J=6.6Hz)

MS(EI): 163(M^+)

(2) N-（４-（（４-（ピリジン-４-イル）ピペラジン-１-イル）メチル）フェニルメチル）アセトアミド



N-(4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミド (0.85 g)、1-(ピリジン-4-イル) ピペラジン (0.64 g) および炭酸カリウム (0.81 g) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を 60~70℃ で 5 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、クロロホルムにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 9:1) にて精製して黄色固体 (0.6 g) を得た。得られた黄色固体を酢酸エチル-メタノールにて結晶化することにより、標記化合物 (0.37 g) を白色結晶として得た。融点 = 164~166℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.89(3H,s), 2.43-2.46(2H,m), 2.49-2.51(2H,m), 3.27-3.30(4H,m), 3.49(2H,s), 4.23(2H,d,J=5.9Hz), 6.78-6.79(2H,m), 7.20-7.28(4H,m), 8.13-8.15(2H,m), 8.32(1H,m)

IR(KBr): 3033, 2952, 2931, 1664, 1599 cm^{-1}

MS(EI): 324(M^+)

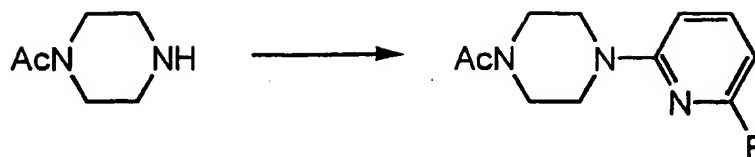
元素分析:

計算値 C;70.34, H;7.46, N;17.27

分析値 C;70.29, H;7.37, N;17.26

実施例 85: N-(4-(4-(6-フルオロピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミド 塩酸塩 1/2 酢酸エチルの合成

(1) 1-アセチル-4-(6-フルオロピリジン-2-イル) ピペラジン



2, 6-ジフルオロピリジン (9.0 g)、1-アセチルピペラジン (5.0 g) および炭酸カリウム (8.1 g) のアセトニトリル (100 ml) 溶液を18時間加熱還流した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して淡褐色固体 (8.7 g) を得た。得られた淡褐色固体を酢酸エチル-ヘキサンにて結晶化することにより、標記化合物 (5.5 g) を淡褐色結晶として得た。

融点 = 102 ~ 103 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.14(3H,s), 3.48-3.55(2H,m), 3.56-3.65(4H,m), 3.71-3.75(2H,m), 6.22(1H,dd,J=2.6,7.9Hz), 6.43(1H,dd,J=2.6,8.6Hz), 7.57(1H,dd,J=7.9,16.5Hz)

IR(KBr): 3077, 2890, 2852, 1646, 1608 cm^{-1}

MS(EI): 223(M^+)

元素分析:

計算値 C;59.18, H;6.32, N;18.82

分析値 C;59.25, H;6.34, N;18.83

(2) 1-(6-フルオロピリジン-2-イル) ピペラジン



1-アセチル-4-(6-フルオロピリジン-2-イル) ピペラジン (5.5 g) および水酸化ナトリウム (3.0 g) のメタノール (30 ml) - 水 (30 ml) 溶液を5時間加熱還流した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した後、溶媒を留去することにより、標記化合物 (4.6 g) を淡黄色油状物

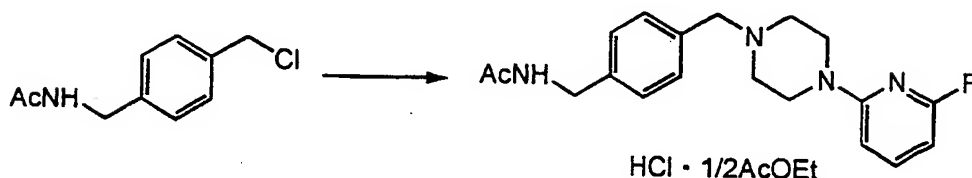
質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.93-2.97(4H,m), 3.48-3.51(4H,m),

6.16(1H,dd,J=2.6,7.9Hz), 6.40(1H,dd,J=2.6,7.9Hz),

7.52(1H,dd,J=7.9,16.5Hz)

(3) N-(4-(4-(6-フルオロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド 塩酸塩 1/2酢酸エチル



N-(4-クロロメチルフェニルメチル)アセトアミド (1.5 g)、1-(6-フルオロピリジン-2-イル)ピペラジン (1.3 g) および炭酸カリウム (1.6 g) のジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液を 80°C で 6 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 9:1) にて精製して淡褐色油状物質 (2.9 g) を得た。得られた淡褐色油状物質を 1 M 塩化水素-エーテルにて処理し、酢酸エチル-エタノールにて結晶化することにより、標記化合物 (2.2 g) を淡黄色結晶として得た。

融点 = 112 ~ 115°C (分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$: 1.78(1.5H,t,J=7.3Hz), 1.90(3H,s), 1.99(1.5H,s), 2.95-

3.13(2H,m), 3.25-3.45(4H,m), 4.03(1H,q,J=7.3Hz), 4.25-4.35(6H,m),

6.39(1H,dd,J=2.6,7.9Hz), 6.78(1H,dd,J=2.6,7.9Hz), 7.32(2H,d,J=7.9Hz),

7.60(2H,d,J=7.9Hz), 7.75(1H,m), 8.47(1H,t,J=5.9Hz), 11.69(1H,brs)

IR(KBr): 3263, 2987, 2541, 1666, 1614 cm^{-1}

MS(ED): 342(M^+)

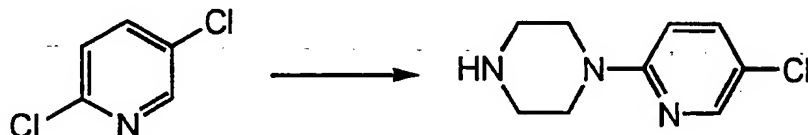
元素分析:

計算値 C;57.46, H;6.43, N;12.76

分析値 C;57.85, H;6.86, N;12.67

実施例 86 : N-(4-(4-(5-クロロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成

(1) 1-(5-クロロピリジン-2-イル)ピペラジン



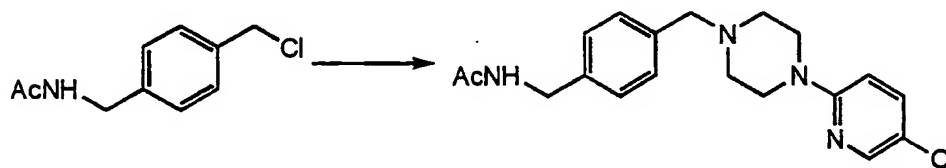
115℃で溶解したピペラジン(29.0g)中に2,5-ジクロロピリジン(5.1g)を加え、140-150℃で1時間攪拌した。反応液を1N水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去することにより、標記化合物(5.0g)を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$: 2.76(4H,t,J=5.3Hz), 3.38(4H,t,J=5.3Hz),

6.81(1H,d,J=8.6Hz), 7.56(1H,dd,J=3.3,8.6Hz), 8.09(1H,d,J=2.6Hz)

MS(EI): 197(M⁺)

(2) N-(4-(4-(5-クロロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド



N-(4-クロロメチルフェニルメチル)アセトアミド(1.5g)、1-(5-クロロピリジン-2-イル)ピペラジン(1.5g)および炭酸カリウム(1.6g)のジメチルホルムアミド(20ml)溶液を70~80℃で8.5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和

食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して褐色固体 (3.1 g) を得た。得られた褐色固体を酢酸エチルにて結晶化することにより、標記化合物 (1.3 g) を淡黄色結晶として得た。融点 = 155 ~ 156 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$: 1.87(3H,s), 2.35-2.45(4H,m), 3.45-3.50(6H,m), 4.23(2H,d,J=5.9Hz), 6.84(1H,d,J=9.2Hz), 7.19-7.29(4H,m), 7.58(1H,dd,J=2.6,9.2Hz), 8.09(1H,d,J=2.6Hz), 8.31(1H,t,J=5.3Hz)

IR(KBr): 3313, 2915, 2815, 1645, 1591 cm^{-1}

MS(EI): 358(M^+)

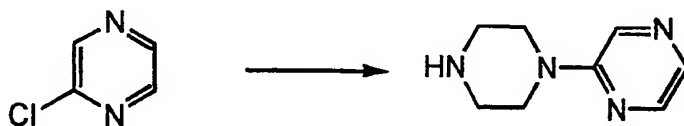
元素分析:

計算値 C;63.59, H;6.45, N;15.61

分析値 C;63.55, H;6.48, N;15.48

実施例 87: N-(4-(4-(ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成

(1) 1-(ピラジン-2-イル)ピペラジン

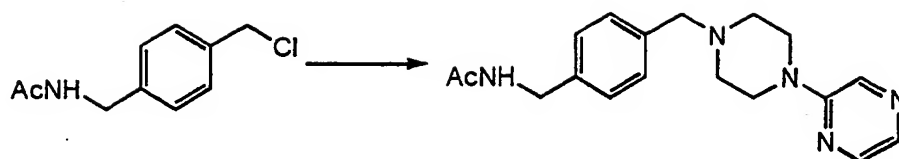


110 °Cで溶解したピペラジン (48.0 g) 中に2-クロロピラジン (5.0 ml) を加え、150 °Cで2時間攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去することにより、標記化合物 (6.4 g) を褐色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$: 2.97-3.01(4H,m), 3.54-3.58(4H,m), 7.84(1H,d,J=2.6Hz), 8.06(1H,dd,J=1.3,2.6Hz), 8.13(1H,d,J=1.3Hz)

MS(EI): 164(M^+)

(2) N-(4-(4-(ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド



N-(4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミド (1.6 g)、1-(ピラジーン-2-イル) ピペラジン (1.3 g) および炭酸カリウム (1.6 g) のジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液を 70~80℃ で 7 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、クロロホルムにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 20:1) にて精製して淡黄色固体 (1.8 g) を得た。得られた淡黄色固体をヘキサン-酢酸エチルにて結晶化することにより、標記化合物 (1.2 g) を淡黄色結晶として得た。融点 = 118~119℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.87(3H,s), 2.40-2.45(4H,m), 3.49(2H,s), 3.50-3.55(4H,m), 4.24(2H,d,J=5.9Hz), 7.20-7.29(4H,m), 7.82(1H,d,J=2.6Hz), 8.06(1H,d,J=1.3Hz), 8.29-8.35(2H,m)

IR(KBr): 3307, 2929, 2845, 1639, 1578 cm^{-1}

MS(EI): 325(M^+)

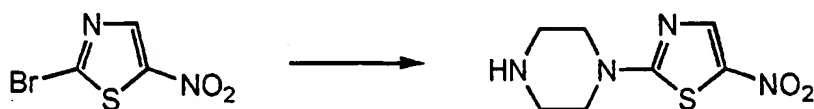
元素分析:

計算値 C;66.44, H;7.12, N;21.52

分析値 C;66.49, H;7.10, N;21.34

実施例 88: N-(4-(4-(5-ニトロチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成

(1) 1-(5-ニトロチアゾール-2-イル)ピペラジン

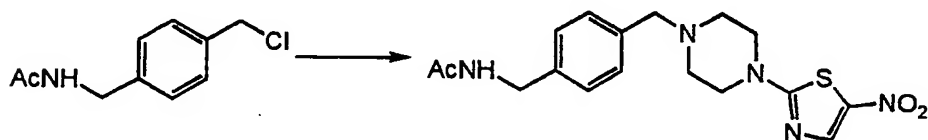


ピペラジン (18.2 g) および炭酸カリウム (12.6 g) のアセトニトリル (150 ml) 溶液に 40℃ で 2-ブロモ-5-ニトロチアゾール (14.7 g) を加え、60℃ で 40 分攪拌した。反応液を水に注ぎ、クロロホルムにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して褐色固体 (11.2 g) を得た。得られた褐色固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 9:1) にて精製することにより、標記化合物 (4.8 g) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$: 2.80(4H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 3.55(4H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 8.37(1H, s)

MS(EI): 214(M^+)

(2) N-(4-(4-(5-ニトロチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド



N-(4-クロロメチルフェニルメチル)アセトアミド (0.5 g)、1-(5-ニトロチアゾール-2-イル)ピペラジン (0.5 g) および炭酸カリウム (0.5 g) のジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液を 80℃ で 3.5 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して黄色固体 (1.5 g) を得た。得られた淡黄色固体を酢酸エチルにて結晶化することにより、標記化合物 (0.5 g) を黄色結晶として得た。融点 = 151 ~ 152℃

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$: 1.87(3H, s), 2.40-2.50(4H, m), 3.52(2H, s), 3.60-3.70(4H, m), 4.23(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.23-7.29(4H, m), 8.31(1H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 8.37(1H, s)

IR(KBr): 3296, 2964, 1651, 1558, 1504 cm^{-1}

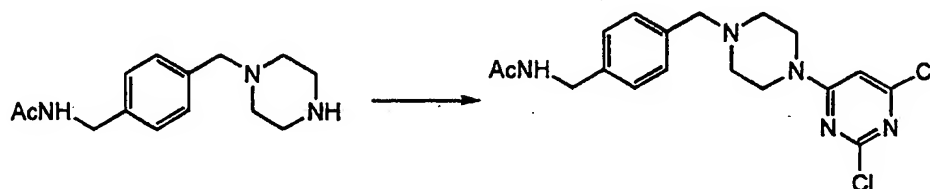
MS(EI): 375(M^+)

元素分析:

計算値 C;54.38, H;5.64, N;18.65

分析値 C;54.26, H;5.65, N;18.38

実施例 89 : N-(4-(4-(2,6-ジクロロピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成



実施例 88 の (3) で得られた N-(4-(4-(2,6-ジクロロピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの粗精製物 (0.9 g) を酢酸エチルにて結晶化することにより標記化合物 (0.7 g) を白色結晶として得た。融点 = 165 ~ 166 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 1.87(3H,s), 2.35-2.45(4H,m), 3.48(2H,s), 3.60-3.70(4H,m), 4.23(2H,d,J=5.9Hz), 6.99(1H,s), 7.19-7.29(4H,m), 8.29(1H,t,J=5.9Hz)

IR(KBr): 3249, 2910, 1646, 1598 cm⁻¹

MS(EI): 394(M⁺)

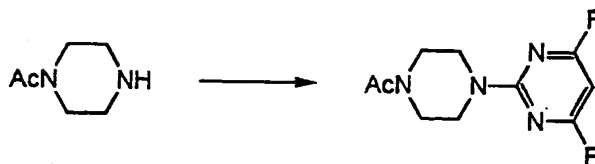
元素分析:

計算値 C;54.83, H;5.37, N;17.76

分析値 C;54.88, H;5.41, N;17.60

実施例 90 : N-(4-(4-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド 1/2 水合物の合成

(1) 1-アセチル-4-(4,6-ジフルオロピリミジン-2-イル) ピペラジン

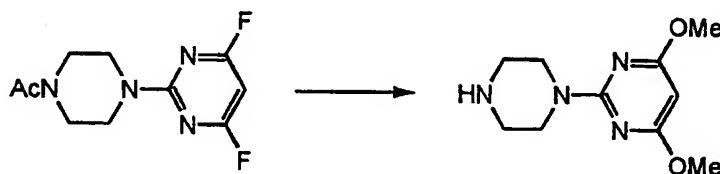


2, 4, 6-トリフルオロピリミジン (2.0 g) および炭酸カリウム (3.1 g) のアセトニトリル (15 ml) 溶液中に、氷冷下、1-アセチルピペラジン (1.9 g) のアセトニトリル (5 ml) 溶液を10分間で加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して淡黄色油状物質を得た。得られた淡黄色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、標記化合物 (1.8 g) および1-アセチル-4-(2,6-ジフルオロピリミジン-4-イル) ピペラジン (1.7 g) をそれぞれ白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.15(3H,s), 3.55-3.65(2H,m), 3.65-3.70(2H,m), 3.80-3.90(4H,m), 5.75(1H,t, $J=2.0\text{Hz}$)

MS(EI): 242(M^+)

(2) 1-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル) ピペラジン



1-アセチル-4-(4,6-ジフルオロピリミジン-2-イル) ピペラジン (1.7 g) および水酸化ナトリウム (0.84 g) のメタノール (20 ml) - 水 (10 ml) 溶液を7.5時間加熱還流した。反応液を水に注ぎ、クロロホルムにて抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて

乾燥後、溶媒を留去して無色透明油状物質（2.5 g）を得た。得られた無色透明油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール＝50：1）にて精製することにより、標記化合物（1.0 g）を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.90(4H,t,J=5.3Hz), 3.77(4H,t,J=5.3Hz), 3.85(6H,s), 5.36(1H,s)

IR(KBr): 2985, 2944, 1583, 1564 cm^{-1}

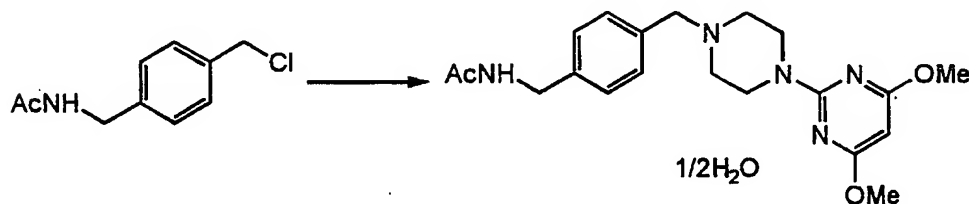
MS(EI): 224(M^+)

元素分析:

計算値 C;53.55, H;7.19, N;24.98

分析値 C;53.65, H;7.24, N;24.85

(3) N-(4-(4-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド 1/2水和物



N-(4-クロロメチルフェニルメチル)アセトアミド（0.93 g）、1-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)ピペラジン（0.94 g）および炭酸カリウム（0.97 g）のジメチルホルムアミド（10 ml）溶液を80℃で1.5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して褐色油状物質（2.0 g）を得た。得られた褐色油状物質を酢酸エチル：ジイソプロピルエーテル（1：3，40 ml）にて結晶化することにより、標記化合物（1.3 g）を淡黄色結晶として得た。融点＝130～131℃

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 1.87(3H,s), 2.40-2.50(4H,m), 3.45-3.60(2H,m), 3.65-3.75(4H,m), 3.78(6H,s), 4.24(2H,d,J=5.9Hz), 5.39(1H,s), 7.20-7.30(4H,m),

8.32(1H,t,J=5.3Hz)

IR(KBr): 3317, 2829, 1641, 1578 cm^{-1}

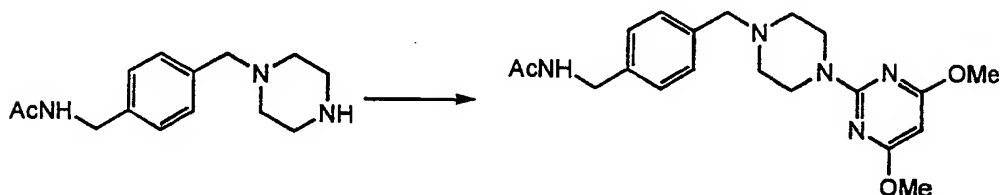
MS(EI): 385(M^+)

元素分析:

計算値 C;60.90, H;7.15, N;17.75

分析値 C;61.13, H;6.99, N;17.75

実施例 91: N-(4-(4-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド合成(別法)

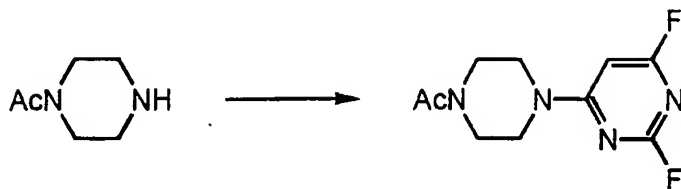


実施例 88 の (2) で得られた N-(4-(4-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド (5.0 g)、2-クロロ-4,6-ジメトキシピリミジン (3.9 g) および炭酸カリウム (4.2 g) のアセトニトリル (50 ml) 溶液を 5 時間加熱還流した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して淡褐色固体を得た。得られた淡褐色固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; クロロホルム: メタノール=9:1)にて精製し、ジイソプロピルエーテルにて結晶化することにより標記化合物 (5.0 g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.87(3H,s), 2.40-2.50(4H,m), 3.45-3.60(2H,m), 3.65-3.75(4H,m), 3.78(6H,s), 4.24(2H,d,J=5.9Hz), 5.39(1H,s), 7.20-7.30(4H,m), 8.32(1H,t,J=5.3Hz)

実施例 92: N-(4-(4-(2,6-ジメトキシピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド 1/2 水和物の合成

(1) 1-アセチル-4-(2,6-ジフルオロピリミジン-4-イル)ピペラジン



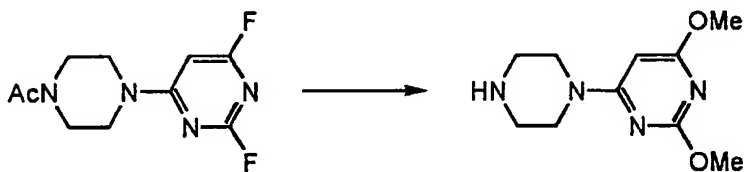
実施例 90 の (1) の操作により、標記化合物 (1.7 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.15(3H,s), 3.55-3.70(4H,m), 3.70-3.85(4H,m),

5.95(1H,d,J=2.0Hz)

MS(EI): 242(M^+)

(2) 1-(2,6-ジメトキシピリミジン-4-イル)ピペラジン



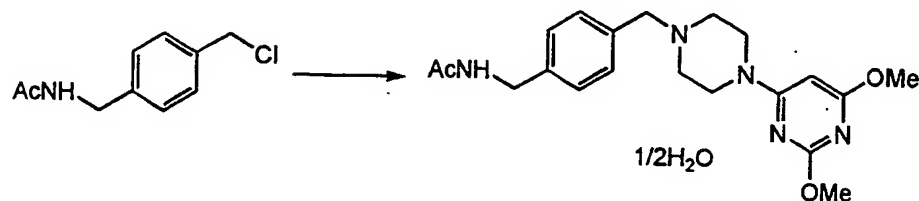
1-アセチル-4-(2,6-ジフルオロピリミジン-4-イル)ピペラジン (1.5 g) および水酸化ナトリウム (0.8 g) のメタノール (10 ml) - 水 (10 ml) 溶液を4時間加熱還流した。反応液を水に注ぎ、クロロホルムにて抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して無色透明油状物質 (1.8 g) を得た。得られた無色透明油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 50 : 1) にて精製することにより、標記化合物 (1.2 g) を無色透明油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.90-3.00(4H,m), 3.53-3.57(4H,m), 3.90(3H,s), 3.91(3H,s),

5.48(1H,s)

MS(ED): 224(M⁺)

(3) N-(4-((4-(2,6-ジメトキシピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド 1/2水和物



N-(4-クロロメチルフェニルメチル)アセトアミド (1.0 g)、1-(2,6-ジメトキシピリミジン-4-イル)ピペラジン (1.1 g) および炭酸カリウム (1.0 g) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を 80℃ で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して褐色油状物質 (2.1 g) を得た。得られた褐色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 9 : 1) にて精製した後、酢酸エチル: ジイソプロピルエーテル (1 : 2, 30 ml) にて結晶化することにより、標記化合物 (1.0 g) を白色結晶として得た。融点 = 89 ~ 90℃
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.87(3H,s), 2.30-2.40(4H,m), 3.47(2H,s), 3.50-3.57(4H,m), 3.77(3H,s), 3.78(3H,s), 4.23(2H,d,J=5.9Hz), 5.70(1H,s), 7.22-7.28(4H,m), 8.29(1H,t,J=5.9Hz)

IR(KBr): 3269, 1652, 1608, 1564 cm⁻¹MS(ED): 385(M⁺)

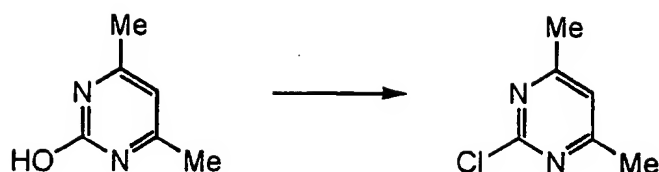
元素分析:

計算値 C;60.90, H;7.15, N;17.75

分析値 C;60.78, H;7.12, N;17.67

実施例 93: N-(4-((4-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成

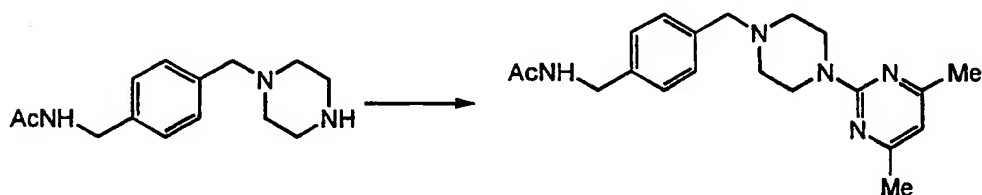
(1) 2-クロロ-4,6-ジメチルピリミジン



2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリミジン (5.0 g) のオキシ塩化リン (19 ml) 溶液を9時間加熱還流した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液中に滴下した後、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して黄色油状物質 (3.0 g) を得た。得られた黄色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール=30:1) にて精製することにより、標記化合物 (2.4 g) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 2.49(6\text{H}, \text{s}), 6.98(1\text{H}, \text{s})$

(2) N-(4-(4-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミド



実施例88の(2)で得られたN-(4-(4-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミド (1.7 g)、2-クロロ-4,6-ジメチルピリミジン (1.0 g) および炭酸カリウム (3.0 g) のアセトニトリル (50 ml) 溶液を7時間加熱還流した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して黄色油状物質を得た。得られた黄色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール=20:1) にて精製し、ジイソプロピルエーテルにて結晶化した後、酢酸エチル-ヘキサンから

再結晶することにより標記化合物（1.1 g）を白色結晶として得た。

融点 = 127 ~ 128 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.02(3H,s), 2.27(6H,s), 2.47(4H,t, $J=5.3\text{Hz}$), 3.52(2H,s), 3.83(4H,t, $J=5.3\text{Hz}$), 4.42(2H,d, $J=5.9\text{Hz}$), 5.79(1H,brs), 6.25(1H,s), 7.22-7.33(4H,m)

IR(KBr): 3301, 1643, 1573 cm^{-1}

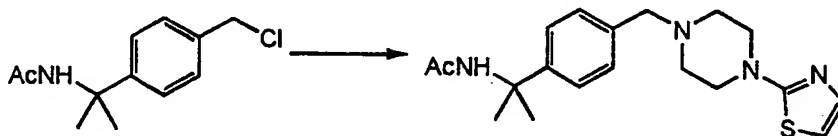
MS(EI): 353(M^+)

元素分析:

計算値 C;67.96, H;7.70, N;19.81

分析値 C;68.03, H;7.76, N;19.73

実施例 94: N-(1-メチル-1-(4-(4-(チアゾール-2-イル)ピペラジーン-1-イル)メチル)フェニル)エチル)アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) において N-(4-クロロメチルフェニルメチル)アセトアミドの代わりに N-(1-(4-クロロメチルフェニル)-1-メチルエチル)アセトアミドを、フェニルピペラジンの代わりに 1-(チアゾール-2-イル)ピペラジンをを用いて、同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を淡黄色結晶として得た。融点 = 118 ~ 120 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.70(6H,s), 1.97(3H,s), 2.56(4H,t, $J=5.3\text{Hz}$), 3.49(4H,t, $J=5.3\text{Hz}$), 3.52(2H,s), 5.72(1H,br.s), 6.55(1H,d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.19(1H,d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.26-7.36(4H,m).

MS(FAB): 359(M^+)

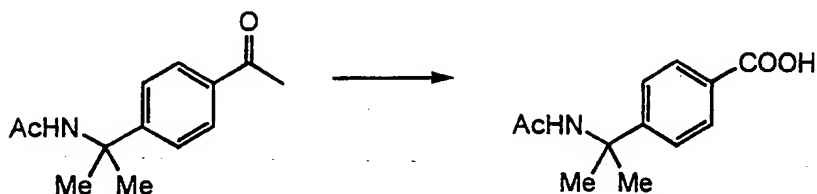
元素分析:

計算値 C;63.66, H;7.31, N;15.63

分析値 C;63.70, H;7.34, N;15.65

実施例 95 : N-(1-メチル-1-(4-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)エチル)アセトアミドの合成

(1) 4-(1-アセトアミド-1-メチルエチル)安息香酸の合成



水酸化ナトリウム (164.2 g) の水 (500 ml) 溶液に、氷冷下、臭素 (70 ml) を30分かけて滴下した。この溶液にN-(1-(4-アセチルフェニル)-1-メチルエチル)アセトアミド (100 g) のジオキサン (1000 ml) 溶液を1時間かけて滴下し、10℃にて30分間攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム (19 g) の水 (2000 ml) 溶液を加えて攪拌後、塩酸を加え、生じた結晶を濾別することにより、標記化合物 (73.4 g) を淡褐色結晶として得た。融点=235~237℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.54(6H,s), 1.83(3H,s), 7.42(2H,d,J=8.6Hz), 7.86(2H,d,J=8.6Hz), 8.14(1H,s), 12.72(1H,br.s).

MS(EI): 221(M^+)

(2) 4-(1-アセトアミド-1-メチルエチル)安息香酸メチルの合成



4-(1-アセトアミド-1-メチルエチル)安息香酸 (73.4 g) と硫酸 (0.7 ml) のメタノール (370 ml) 懸濁液を16時間還流した。溶媒を留去し、10%重曹水 (500 ml) を加え、酢酸エチル (500 ml) にて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから

再結晶することにより、標記化合物（39.0 g）を淡黄色結晶として得た。

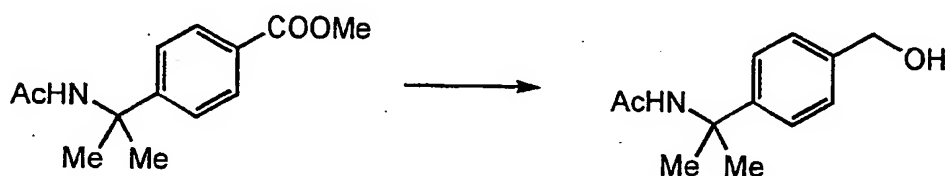
融点 = 165 ~ 167 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.53(6H,s), 1.83(3H,s), 3.83(3H,s),

7.44(2H,d,J=8.6Hz), 7.87(2H,d,J=8.6Hz), 8.15(1H,s).

MS(EI): 235(M^+)

(3) N-(1-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-1-メチルエチル)アセトアミドの合成



4-(1-アセトアミド-1-メチルエチル)安息香酸メチル (37.14 g) のテトラヒドロフラン (370 ml) 溶液に、水素化ホウ素リチウム (6.88 g) を加え、19時間還流した。反応液を水 (1000 ml) に注ぎ、酢酸エチル (1000 ml) にて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチルから再結晶することにより、標記化合物 (18.24 g) を得た。

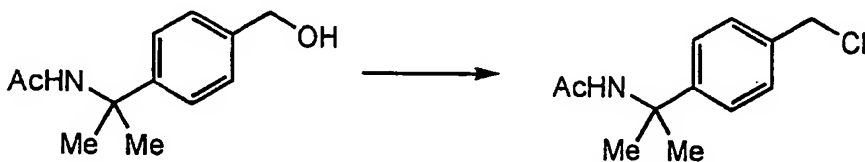
融点 = 126 ~ 129 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.52(6H,s), 1.81(3H,s), 4.44(2H,d,J=5.3Hz),

5.06(1H,t,J=5.3Hz), 7.18-7.27(4H,m), 7.98(1H,br.s).

MS(EI): 207(M^+)

(4) N-(1-(4-クロロメチルフェニル)-1-メチルエチル)アセトアミドの合成

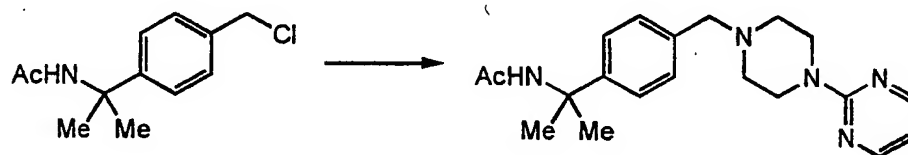


N- (1- (4-ヒドロキシメチルフェニル) -1-メチルエチル) アセトアミド (18.24 g) のクロロホルム (180 ml) 溶液に、氷冷下、塩化チオニル (7.07 ml) を10分かけて滴下し、室温にて20時間攪拌した。反応液を水 (1000 ml) に注ぎ、有機層を分離した。有機層を重曹水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去することにより、標記化合物 (19.17 g) を淡黄色結晶として得た。融点=124~125℃

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.52(6H,s), 1.82(3H,s), 4.71(2H,s), 7.28-7.35(4H,m), 8.05(1H,s).

MS(EI): 225(M⁺)

(5) N- (1-メチル-1- (4- ((4- (ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) エチル) アセトアミドの合成



実施例1の(5)において、N- (4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミドの代わりにN- (1- (4-クロロメチルフェニル) -1-メチルエチル) アセトアミドを、さらにフェニルピペラジンの代わりに1- (2-ピリミジル) ピペラジン・2塩酸塩を用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を白色結晶として得た。融点=137~138℃

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.70(6H,s), 1.96(3H,s), 2.50(4H,t,J=5.3Hz), 3.51(2H,s), 3.82(4H,t,J=5.3Hz), 5.76(1H,br.s), 6.46(1H,t,J=4.6Hz), 7.28-7.36(4H,m), 8.29(2H,t,J=4.6Hz).

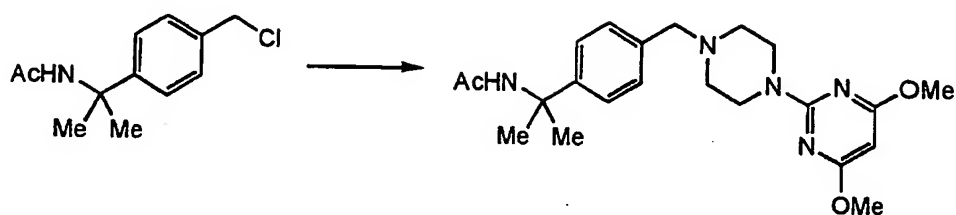
MS(EI): 353(M⁺)

元素分析:

計算値 C;67.96, H;7.70, N;19.81

分析値 C;67.94, H;7.65, N;19.80

実施例 96 : N- (1- (4- ((4- (4, 6-ジメトキシピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) -1-メチルエチル) アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) において、N- (4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミドの代わりに実施例 95 の (4) で得られた N- (1- (4-クロロメチルフェニル) -1-メチルエチル) アセトアミドを、さらにフェニルピペラジンの代わりに実施例 90 の (2) で得られた 1- (4, 6-ジメトキシピリミジン-2-イル) ピペラジンを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を白色結晶として得た。融点=199~202℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.53(6H,s), 1.82(3H,s), 2.38-2.41(4H,m), 3.46(2H,s), 3.71(4H,m), 3.78(6H,s), 5.38(1H,s), 7.20-7.28(4H,m), 7.99(1H,s).

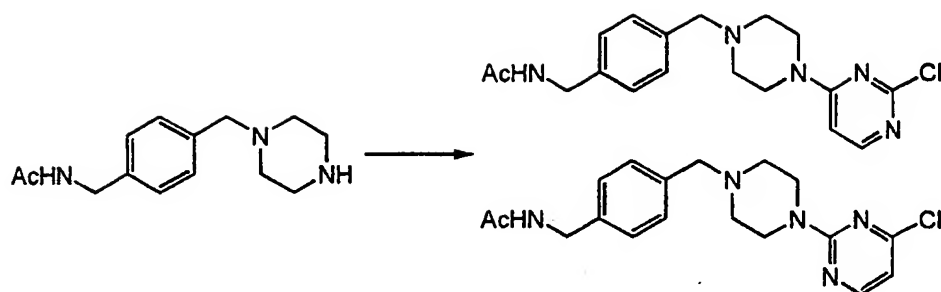
MS(FAB): 414(MH $^+$)

元素分析:

計算値 C;63.90, H;7.56, N;16.94

分析値 C;63.73, H;7.64, N;16.82

実施例 97 : N- (4- ((4- (2-クロロピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミドと N- (4- ((4- (4-クロロピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミドの合成



実施例 78 の (2) で得られた N-(4-((ピペラジン-1-イル)-メチル) フェニルメチル) アセトアミド (1.0 g) と 2,4-ジクロロピリミジン (0.60 g) のアセトニトリル (20 ml) 懸濁液に、炭酸カリウム (0.84 g) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を水 (200 ml) に注ぎ、酢酸エチル (100 ml) にて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル: メタノール = 20:1 ~ 10:1) にて精製することにより、N-(4-((4-(2-クロロピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミド (0.61 g) を白色結晶として、N-(4-((4-(4-クロロピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミド (10 mg) を白色結晶として得た。

N-(4-((4-(2-クロロピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミド

融点 = 132 ~ 133 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.02(3H,s), 2.49(4H,t,J=5.3Hz), 3.52(2H,s), 3.65(4H,br.), 4.42(2H,d,J=5.9Hz), 5.96(1H,br.s), 6.36(1H,d,J=6.6Hz), 7.23-7.31(4H,m), 8.00(1H,d,J=6.6Hz).

MS(FAB): 360(MH⁺)

元素分析:

計算値 C;60.08, H;6.16, N;19.46

分析値 C;60.08, H;6.11, N;19.43

N-(4-((4-(4-クロロピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミド

ル) メチル) フェニルメチル) アセトアミド

融点 = 122 ~ 124 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.01(3H,s), 2.47(4H,t,J=5.3Hz), 3.52(2H,s), 3.80-3.83(4H,t), 4.41(2H,d,J=5.3Hz), 5.99(1H,br.s), 6.48(1H,d,J=4.6Hz), 7.22-7.32(4H,m), 8.13(1H,d,J=5.3Hz).

MS(FAB): 360(MH⁺)

実施例 98 : N-(1-((4-(4-メトキシピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミドの合成

(1) 2-クロロ-4-メトキシピリミジンの合成

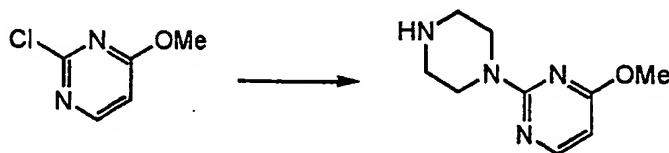


2, 4-ジクロロピリミジン (32.4 g) のメタノール (200 ml) 溶液にナトリウムメトキシド (11.7 g) のメタノール (120 ml) 溶液を40分かけて滴下した後、30分間攪拌した。反応液を水 (500 ml) に注ぎ、クロロホルム (300 ml) にて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をヘキサンから再結晶することにより、標記化合物 (21.5 g) を白色結晶として得た。融点 = 50 ~ 52 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 4.02(3H,s), 6.68(1H,d,J=5.3Hz), 8.29(1H,d,J=5.3Hz).

MS(EI): 144(M⁺)

(2) 1-(4-メトキシピリミジン-2-イル) ピペラジンの合成



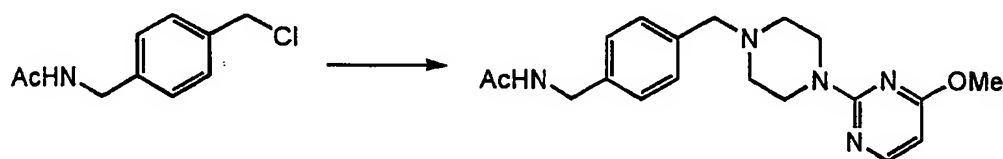
2-クロロ-4-メトキシピリミジン (21.5 g) とピペラジン (64.

0 g) のアセトニトリル (200 ml) 懸濁液を 30 分還流した。反応液を水 (500 ml) に注ぎ、クロロホルム (400 ml) にて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去することにより、標記化合物 (26.0 g) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.90-2.94(4H,m), 3.76-3.80(4H,m), 3.88(3H,s), 5.97(1H,d,J=5.9Hz), 8.05(1H,d,J=5.3Hz).

MS(EI): 194(M^+)

(3) N-(1-((4-(4-メトキシピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) においてフェニルピペラジンの代わりに 1-(4-メトキシピリミジン-2-イル) ピペラジンを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を白色結晶として得た。融点 = 144 ~ 145 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.02(3H,s), 2.46-2.50(4H,m), 3.53(2H,s), 3.79-3.82(4H,m), 3.86(3H,s), 4.42(2H,d,J=5.3Hz), 5.84(1H,br.s), 5.96(1H,d,J=5.9Hz), 7.23-7.33(4H,m), 8.03(1H,d,J=5.3Hz).

MS(EI): 355(M^+)

元素分析:

計算値 C;64.21, H;7.09, N;19.70

分析値 C;63.98, H;6.93, N;19.60

実施例 99: N-(4-((4-(4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミドの合成

(1) 2-クロロ-4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリミジンの合成

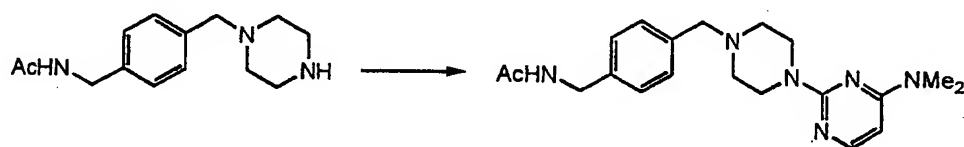


氷冷下、2, 4-ジクロロピリミジン (3.0 g) の 20% ジメチルアミン-エタノール溶液 (15.4 g) にトリエチルアミン (3 ml) を加え、30 分攪拌した。反応液を水 (100 ml) に注ぎ、酢酸エチル (100 ml) にて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル: ヘキサン = 1: 1) にて精製することにより、標記化合物 (1.90 g) を白色結晶として得た。融点 = 77 ~ 79 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.11(6H, s), 6.31(1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 8.00(1H, d, $J=5.9\text{Hz}$).

MS(EI): 157(M^+)

(2) N-(4-(4-(4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) において N-(4-クロロメチルフェニルメチル)アセトアミドの代わりに実施例 78 の (2) で得られた N-(4-(4-(4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドを、さらにフェニルピペラジンの代わりに 2-クロロ-4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリミジンを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を白色結晶として得た。

融点 = 152 ~ 155 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.99(3H, s), 2.44-2.48(4H, m), 3.02(6H, s), 3.51(2H, s), 3.75-3.78(4H, m), 4.40(2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 5.77(1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.08(1H, br.s), 7.21-7.32(4H, m), 7.88(1H, d, $J=5.9\text{Hz}$).

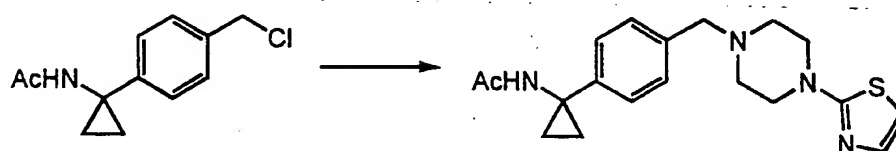
MS(EI): 368(M⁺)

元素分析:

計算値 C;65.19, H;7.66, N;22.81

分析値 C;64.84, H;7.59, N;22.53

実施例100: N-(1-(4-(4-(チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)シクロプロピル)アセトアミドの合成



実施例1の(5)においてN-(4-クロロメチルフェニルメチル)アセトアミドの代わりに実施例71の(1)で得られたN-(1-(4-クロロメチルフェニル)シクロプロピル)アセトアミドを、さらにフェニルピペラジンの代わりに実施例81の(1)で得られた1-(チアゾール-2-イル)ピペラジンを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を淡黄色結晶として得た。融点=184~185℃

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.26 および 1.36(4H,s および d, J=4.0Hz), 1.99(3H,s), 2.51-2.57(4H,m), 3.46-3.53(6H,m), 6.21(1H,br), 6.54-6.56(1H,m), 7.09-7.31(5H,m).

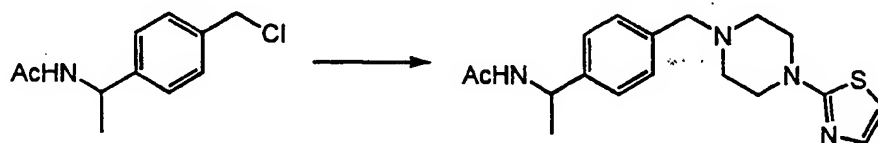
MS(EI): 356(M⁺)

元素分析:

計算値 C;64.02, H;6.79, N;15.72

分析値 C;63.83, H;6.55, N;15.58

実施例101: N-(1-(4-(4-(チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)エチル)アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) において N- (4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミドの代わりに実施例 48 の (3) で得られた N- (1- (4-クロロメチルフェニル) エチル) アセトアミドを、さらにフェニルピペラジンの代わりに実施例 81 の (1) で得られた 1- (チアゾール-2-イル) ピペラジンをを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を白色結晶として得た。

融点 = 136 ~ 137 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.49(3H,d,J=7.3Hz), 1.98(3H,s), 2.55(4H,t,J=5.3Hz), 3.49(4H,t,J=5.3Hz), 3.53(2H,s), 5.12(1H,dt,J=7.3Hz), 5.74-5.77(1H,br), 6.56(1H,d,J=3.3Hz), 7.18(1H,d,J=3.3Hz), 7.25-7.33(4H,m).

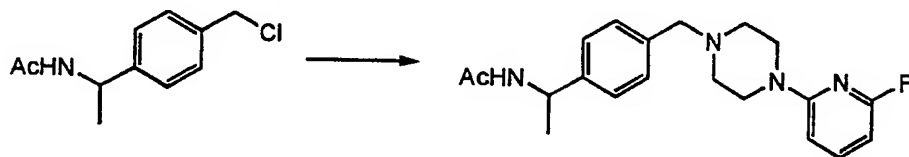
MS(EI): 344(M⁺)

元素分析:

計算値 C;62.76, H;7.02, N;16.26

分析値 C;62.74, H;6.92, N;16.21

実施例 102: N- (1- (4- ((4- (6-フルオロピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) エチル) アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) において N- (4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミドの代わりに実施例 48 の (3) で得られた N- (1- (4-クロロメチルフェニル) エチル) アセトアミドを、さらにフェニルピペラジンの代わりに実施例 85 の (2) で得られた 1- (6-フルオロピリジン-2-イル) ピペラジンをを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を白色結晶として得た。融点 = 109 ~ 111 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.49(3H,d,J=7.3Hz), 1.98(3H,s), 2.50-2.53(4H,m), 3.51-3.55(6H,m), 5.13(1H,dq,J=7.3Hz), 5.73-5.75(1H,br), 6.13-6.17(1H,m), 6.37-

6.41(1H,m), 7.26-7.33(4H,m), 7.46-7.55(1H,m).

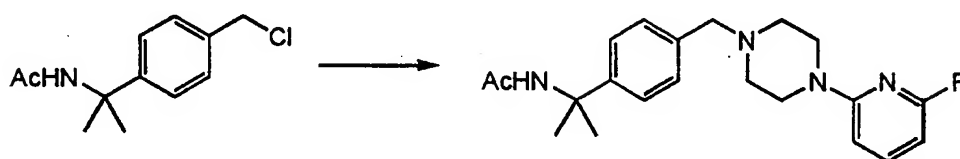
MS(EI): 356(M⁺)

元素分析:

計算値 C;67.39, H;7.07, N;15.72

分析値 C;67.29, H;7.00, N;15.76

実施例 103 : N-(1-(4-(4-(6-フルオロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-1-メチルエチル)アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) において N-(4-クロロメチルフェニルメチル)アセトアミドの代わりに実施例 95 の (4) で得られた N-(1-(4-クロロメチルフェニル)-1-メチルエチル)アセトアミドを、さらにフェニルピペラジンの代わりに実施例 85 の (2) で得られた 1-(6-フルオロピリジン-2-イル)ピペラジンを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を白色結晶として得た。融点=133~134℃

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.70(6H,s), 1.97(3H,s), 2.50-2.54(4H,m), 3.51-3.55(6H,m), 5.71(1H,br.s), 6.13-6.16(1H,m), 6.36-6.41(1H,m), 7.26-7.36(4H,m), 7.46-7.55(1H,m).

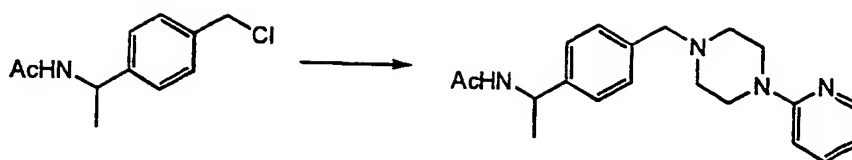
MS(EI): 370(M⁺)

元素分析:

計算値 C;68.08, H;7.35, N;15.12

分析値 C;68.10, H;7.15, N;15.14

実施例 104 : N-(1-(4-(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)エチル)アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) において N-(4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミドの代わりに実施例 48 の (3) で得られた N-(1-(4-クロロメチルフェニル)エチル) アセトアミドを、さらにフェニルピペラジンの代わりに 1-(2-ピリジル) ピペラジンをを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を淡黄色結晶として得た。融点 = 120 ~ 121 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.70(6H,s), 1.97(3H,s), 2.50-2.54(4H,m), 3.51-3.55(6H,m), 5.71(1H,br), 6.13-6.16(1H,m), 6.36-6.41(1H,m), 7.26-7.36(4H,m), 7.46-7.55(1H,m).

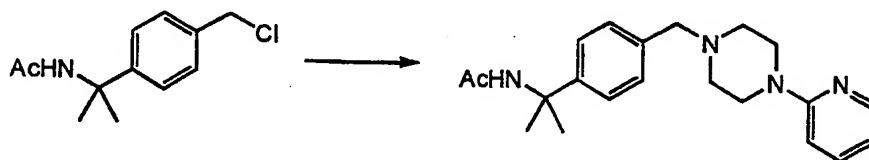
MS(EI): 338(M^+)

元素分析:

計算値 C;70.98, H;7.74, N;16.55

分析値 C;70.91, H;7.70, N;16.51

実施例 105: N-(1-メチル-1-(4-(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)エチル)アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) において N-(4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミドの代わりに実施例 95 の (4) で得られた N-(1-(4-クロロメチルフェニル)-1-メチルエチル) アセトアミドを、さらにフェニルピペラジンの代わりに 1-(2-ピリジル) ピペラジンをを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を白色結晶として得た。融点 = 129 ~ 130 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.70(6H,s), 1.97(3H,s), 2.53-2.57(4H,m), 3.52-3.55(6H,m),

5.71(1H,br.s), 6.58-6.64(2H,m), 7.26-7.36(4H,m), 7.42-7.49(1H,m), 8.17-8.18(1H,m).

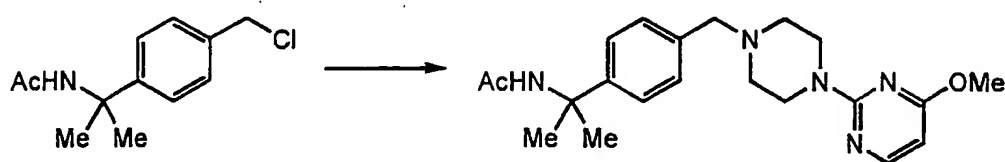
MS(EI): 352(M⁺)

元素分析:

計算値 C;71.56, H;8.01, N;15.90

分析値 C;71.59, H;7.93, N;15.88

実施例 106 : N-(1-(4-(4-(4-メトキシピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-1-メチルエチル)アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) において N-(4-クロロメチルフェニルメチル)アセトアミドの代わりに実施例 95 の (4) で得られた N-(1-(4-クロロメチルフェニル)-1-メチルエチル)アセトアミドを、さらにフェニルピペラジンの代わりに実施例 98 の (2) で得られた 1-(4-メトキシピリミジン-2-イル)ピペラジンを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を白色結晶として得た。融点=160~162℃

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.70(6H,s), 1.97(3H,s), 2.47-2.51(4H,m), 3.52(2H,s), 3.79-3.83(4H,m), 3.87(3H,s), 5.71(1H,br), 5.96(1H,d,J=5.3Hz), 7.26-7.36(4H,m), 8.04(1H,d,J=5.3Hz).

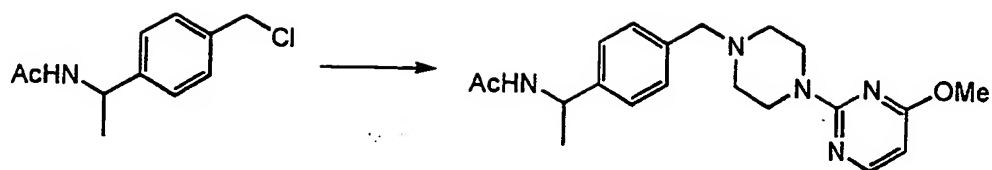
MS(EI): 383(M⁺)

元素分析:

計算値 C;65.77, H;7.62, N;18.26

分析値 C;65.69, H;7.46, N;18.37

実施例 107 : N-(1-(4-(4-(4-メトキシピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)エチル)アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) において N-(4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミドの代わりに実施例 48 の (3) で得られた N-(1-(4-クロロメチルフェニル)エチル)アセトアミドを、さらにフェニルピペラジンの代わりに実施例 98 の (2) で得られた 1-(4-メトキシピリミジン-2-イル)ピペラジンを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を淡黄色結晶として得た。融点 = 113 ~ 115℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.49(3H,d,J=7.3Hz), 1.98(3H,s), 2.46-2.50(4H,m), 3.52(2H,s), 3.79-3.83(4H,m), 3.86(3H,s), 5.13(1H,dq,J=7.3Hz), 5.70-5.72(1H,br), 5.96(1H,d,J=5.3Hz), 7.26-7.34(4H,m), 8.03(1H,d,J=5.9Hz).

MS(EI): 369(M⁺)

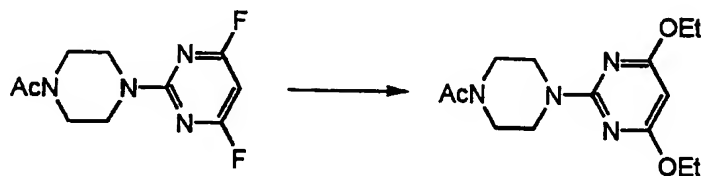
元素分析:

計算値 C;65.02, H;7.37, N;18.96

分析値 C;64.90, H;7.15, N;19.21

実施例 108: N-(4-(4-(4,6-ジエトキシピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成

(1) 1-アセチル-4-(4,6-ジエトキシピリミジン-2-イル)ピペラジン



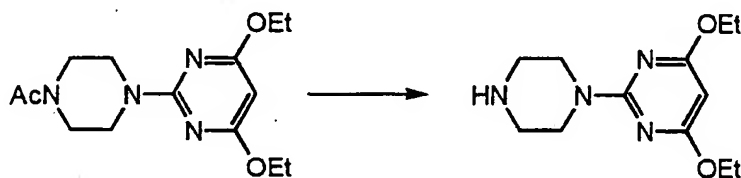
1-アセチル-4-(4,6-ジフルオロピリミジン-2-イル)ピペラジン (1.5 g)、ナトリウムエトキシド (1.3 g) のエタノール (15 ml)

溶液を1時間加熱還流した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去することにより、標記化合物(1.8g)を淡褐色固体物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.36(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.14(3H, s), 3.48-3.52(2H, m), 3.64-3.68(2H, m), 3.73-3.83(4H, m), 4.27(4H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 5.38(1H, s)

MS(EI): 294(M^+)

(2) 1-(4,6-ジエトキシピリミジン-2-イル)ピペラジン

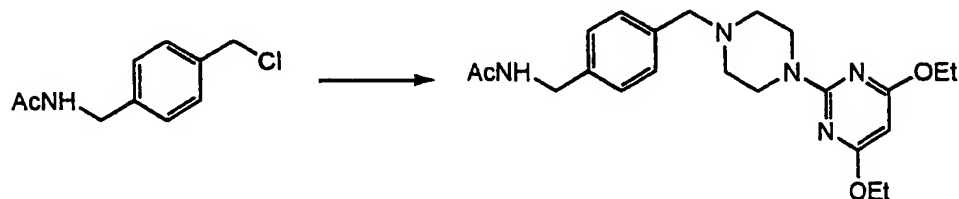


1-アセチル-4-(4,6-ジエトキシピリミジン-2-イル)ピペラジン(1.8g)、水酸化ナトリウム(1.0g)のエタノール(10ml)-水(10ml)溶液を11時間加熱還流した。反応液を水に注ぎ、クロロホルムにて抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去することにより、標記化合物(1.6g)を淡褐色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.35(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.89(4H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 3.74(4H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 4.26(4H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 5.32(1H, s)

MS(EI): 252(M^+)

(3) N-(4-(4-(4,6-ジエトキシピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド



N-(4-(4-(4,6-ジエトキシピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド(1.2g)、1-

(4, 6-ジエトキシピリミジン-2-イル) ピペラジン (1.7 g)、炭酸カリウム (1.3 g) のジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液を 80℃ で 4.5 時間攪拌した。反応液を水 (150 ml) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して褐色油状物質 (2.9 g) を得た。得られた褐色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより淡黄色油状物質 (2.4 g) を得た。得られた淡黄色油状物質を酢酸エチル/ヘキサン (2:1, 30 ml) にて結晶化することにより、標記化合物 (1.7 g) を白色結晶として得た。
融点 = 119 ~ 120℃

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.34(6H, t, J=7.3Hz), 2.03(3H, s), 2.45(4H, t, J=5.3Hz), 3.52(2H, s), 3.77(4H, t, J=5.3Hz), 4.25(4H, q, J=7.3Hz), 4.42(4H, d, J=5.9Hz), 5.32(1H, s), 5.71(1H, brs), 7.22-7.33(4H, m)

IR(KBr): 3288, 2977, 1643, 1578 cm⁻¹

MS(EI): 413(M⁺)

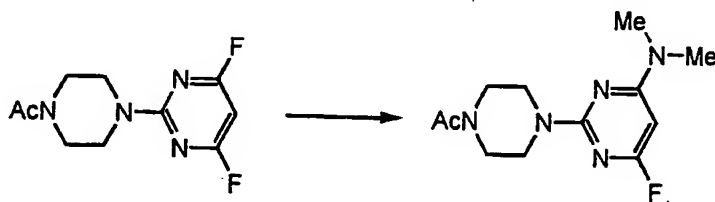
元素分析:

計算値 C;63.90, H;7.56, N;16.94

分析値 C;63.81, H;7.47, N;16.72

実施例 109: N-(4-(4-(4, 6-ビス(ジメチルアミノ)ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成

(1) 1-アセチル-4-(6-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピリミジン-2-イル)ピペラジン



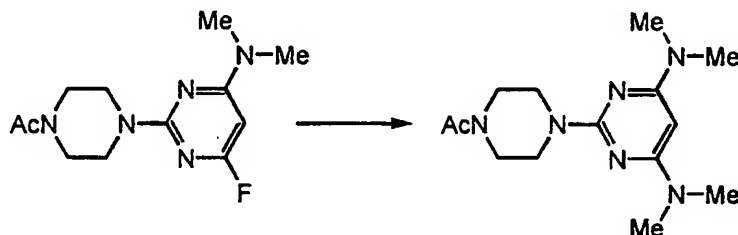
1-アセチル-4-(4, 6-ジフルオロピリミジン-2-イル) ピペラジ

ン (1.9 g) を 12% ジメチルアミンエタノール溶液 (30 ml) に溶解し、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去することにより、標記化合物 (2.1 g) を黄色固体物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.13(3H,s), 3.06(6H,s), 3.47-3.51(2H,m), 3.64-3.68(2H,m), 3.74-3.81(4H,m), 5.33(1H,d,J=1.3Hz)

MS(EI): 267(M^+)

(2) 1-アセチル-4-(4,6-ビス(ジメチルアミノ)ピリミジン-2-イル)ピペラジン

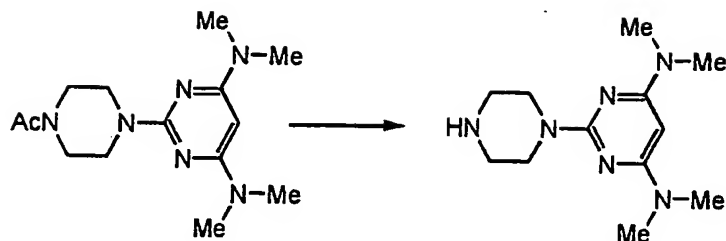


オートクレーブ中で 1-アセチル-4-(6-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピリミジン-2-イル)ピペラジン (1.0 g) を 12% ジメチルアミンエタノール溶液 (30 ml) に溶解し、100℃で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣にクロロホルムを加えた。クロロホルム溶液を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去することにより、標記化合物 (1.3 g) を淡黄色固体物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.13(3H,s), 3.02(12H,s), 3.48-3.52(2H,m), 3.65-3.68(2H,m), 3.73-3.82(4H,m), 4.91(1H,s)

MS(EI): 292(M^+)

(3) 1-(4,6-ビス(ジメチルアミノ)ピリミジン-2-イル)ピペラジン

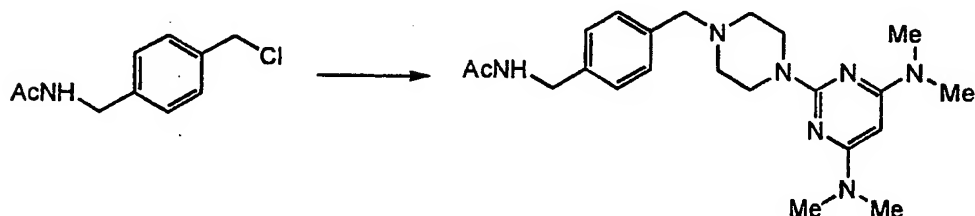


1-アセチル-4-(4,6-ビス(ジメチルアミノ)ピリミジン-2-イル)ピペラジン(1.3g)、水酸化ナトリウム(0.5g)のエタノール(15ml)-水(15ml)溶液を9.5時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去することにより、標記化合物(0.9g)を淡褐色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 1.73(1\text{H}, \text{s}), 2.87\text{-}2.89(4\text{H}, \text{m}), 3.01(12\text{H}, \text{s}), 3.70\text{-}3.74(4\text{H}, \text{m}), 4.89(1\text{H}, \text{s})$

MS(ED): 250(M^+)

(4) N-(4-(4-(4,6-ビス(ジメチルアミノ)ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド



N-(4-クロロメチルフェニルメチル)アセトアミド(0.7g)、1-(4,6-ビス(ジメチルアミノ)ピリミジン-2-イル)ピペラジン(0.9g)、炭酸カリウム(0.7g)のジメチルホルムアミド(10ml)溶液を80℃で6時間攪拌した。反応液を水(100ml)に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して褐色固体物質(1.6g)を得た。得られた褐色固体物質を酢酸エチル/エタノール(2:1, 30ml)にて結晶化することにより、標記

化合物 (0.9 g) を淡黄色結晶として得た。

融点 = 189 ~ 190 °C (分解)

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.00(3H,s), 2.43-2.47(4H,m), 2.99(12H,s), 3.51(2H,s),
3.74-3.77(4H,m), 4.40(2H,d,J=5.3Hz), 4.88(1H,s), 5.80(1H,brs), 7.21-7.32(4H,
m)

IR(KBr): 3291, 2935, 2819, 1645, 1578 cm⁻¹

MS(EI): 411(M⁺)

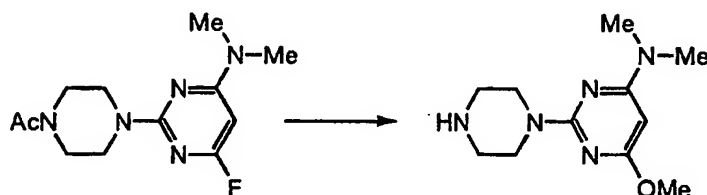
元素分析:

計算値 C;64.21, H;8.08, N;23.82

分析値 C;63.81, H;7.79, N;22.96

実施例 110 : N-(4-(4-(4-ジメチルアミノ-6-メトキシピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成

(1) 1-(4-ジメチルアミノ-6-メトキシピリミジン-2-イル)ピペラジン

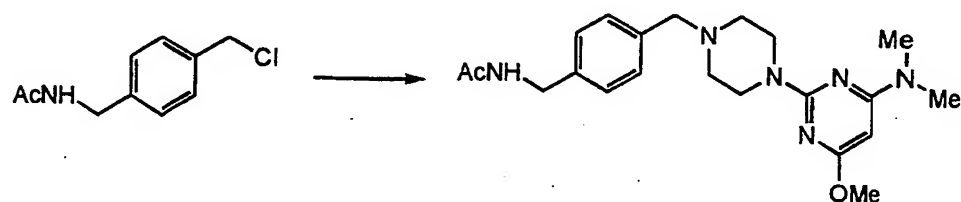


実施例 109 の (1) で得られた 1-アセチル-4-(6-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピリミジン-2-イル)ピペラジン (1.0 g) およびナトリウムメトキシド (1.1 g) をメタノール (10 ml) 中で 28 時間加熱還流した。反応液を水 (100 ml) に注ぎ、クロロホルムにて抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去することにより、標記化合物 (1.1 g) を淡黄色油状物質として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.88-2.92(4H,m), 3.01(6H,s), 3.72-3.76(4H,m), 3.84(3H,s),
5.15(1H,s)

MS(EI): 237(M⁺)

(2) N-(4-(4-(4-ジメチルアミノ-6-メトキシピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド



N-(4-クロロメチルフェニルメチル)アセトアミド (0.9 g)、1-(4-ジメチルアミノ-6-メトキシピリミジン-2-イル)ピペラジン (1.1 g)、炭酸カリウム (1.0 g) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を 80℃ で 8.5 時間撹拌した。反応液を水 (100 ml) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して褐色油状物質 (1.9 g) を得た。得られた褐色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 9 : 1) にて精製することにより黄色油状物質 (1.6 g) を得た。得られた黄色油状物質を酢酸エチル/ヘキサン (1 : 1, 20 ml) にて結晶化することにより、標記化合物 (1.0 g) を淡黄色結晶として得た。

融点 = 115 ~ 118℃

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.01(3H,s), 2.43-2.47(4H,m), 2.99(6H,s), 3.52(2H,s), 3.75-3.79(4H,m), 3.81(3H,s), 4.40(2H,d,J=5.9Hz), 5.14(1H,s), 5.86(1H,brs), 7.21-7.32(4H,m)

IR(KBr): 3261, 2939, 2834, 1635, 1589 cm⁻¹MS(EI): 398(M⁺)

元素分析:

計算値 C;63.29, H;7.59, N;21.09

分析値 C;63.38, H;7.45, N;20.64

実施例 111 : N-(4-(4-(5-ブロモチアゾール-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミドの合成

(1) 4-アセチル-1-(チアゾール-2-イル) ピペラジン



実施例 81 の (1) と同様の操作によって得られた 1-(チアゾール-2-イル) ピペラジン (6.7 g)、無水酢酸 (5.6 ml)、水酸化ナトリウム (2.4 g) の水 (50 ml) - 酢酸エチル (50 ml) 溶液を氷冷下 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去することにより、淡黄色固体物質 (6.9 g) を得た。得られた淡黄色固体物質を酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1、100 ml) にて結晶化することにより、標記化合物 (5.0 g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.14(3H,s), 3.44-3.48(2H,m), 3.55-3.62(4H,m), 3.74-3.78(2H,m), 6.62(1H,d,J=3.3Hz), 7.21(1H,d,J=3.3Hz)

MS(EI): 211(M⁺)

(2) 4-アセチル-1-(5-ブロモチアゾール-2-イル) ピペラジン



4-アセチル-1-(チアゾール-2-イル) ピペラジン (3.1 g)、N-ブロモコハク酸イミド (2.9 g) の酢酸 (14 ml) 溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応液を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去することにより、淡褐色固体物質 (2.9 g) を得た。得られた淡褐色固体物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; クロロホルム : メタノール = 20 : 1) にて精製することにより、標記化合物 (2.1 g) を

淡褐色固体物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.14(3H,s), 3.37-3.41(2H,m), 3.48-3.51(2H,m), 3.56-3.60(2H,m), 3.72-3.76(2H,m), 7.09(1H,s)

MS(EI): 291((M+1)⁺)

(3) 1-(5-ブロモチアゾール-2-イル) ピペラジン

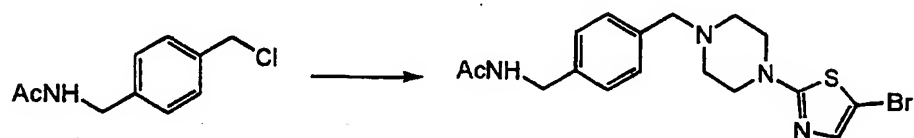


4-アセチル-1-(5-ブロモチアゾール-2-イル) ピペラジン (2.0 g) を 6 N 塩酸に溶解し、4.5 時間加熱還流した。反応液を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去することにより、褐色油状物質 (1.5 g) を得た。得られた褐色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 9:1) にて精製することにより、標記化合物 (1.1 g) を淡黄色固体物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.95-2.98(4H,m), 3.37-3.41(4H,m), 7.06(1H,s)

MS(EI): 248((M+1)⁺)

(4) N-(4-(4-(5-ブロモチアゾール-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミド



N-(4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミド (0.9 g)、1-(5-ブロモチアゾール-2-イル) ピペラジン (1.1 g)、炭酸カリウム (0.9 g) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を 70℃ で 9 時間攪拌した。反応液に水 (100 ml) を注ぐことにより、結晶が析出した。この結

晶を濾取し、水で洗浄することにより、標記化合物（1.5 g）を黄色結晶として得た。融点=160~163℃

$$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 2.01(3\text{H},\text{s}), 2.50\text{-}2.54(4\text{H},\text{m}), 3.40\text{-}3.44(4\text{H},\text{m}), 3.52(2\text{H},\text{s}), 4.41(2\text{H},\text{d},J=5.3\text{Hz}), 5.91(1\text{H},\text{brs}), 7.05(1\text{H},\text{s}), 7.22\text{-}7.31(4\text{H},\text{m})$$

IR(KBr): 3309, 2935, 2821, 1645, 1529 cm⁻¹

MS(ED): 410((M+1)⁺)

元素分析:

計算値 C:49.88, H:5.17, N:13.69

分析值 C;49.94, H;5.13, N;13.54

実施例 112: N-(4-((4-(5-クロロチアゾール-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミドの合成

(1) 4-アセチル-1-(5-クロロチアゾール-2-イル) ピペラジン

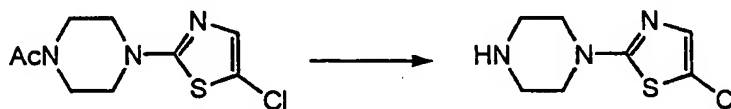


実施例 111 の (2) において、N-ブロモコハク酸イミドの代わりに N-クロロコハク酸イミドを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物をを淡黄色結晶として得た。

$$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 2.14(3\text{H},\text{s}), 3.36\text{-}3.40(2\text{H},\text{m}), 3.47\text{-}3.50(2\text{H},\text{m}), 3.57\text{-}3.60(2\text{H},\text{m}), 3.72\text{-}3.76(2\text{H},\text{m}), 7.00(1\text{H},\text{s})$$

MS(ED): 245(M⁺)

(2) 1-(5-クロロチアゾール-2-イル) ピペラジン



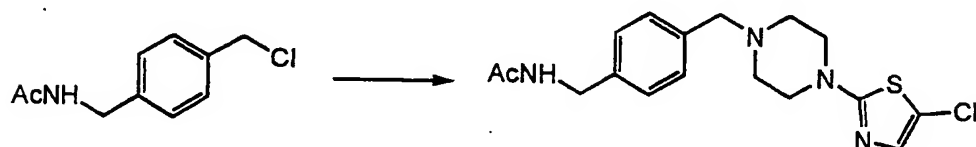
実施例 111 の (3) において、4-アセチル-1-(5-ブロモチアゾール-2-イル) ピペラジンの代わりに 4-アセチル-1-(5-クロロチアゾ

ールー 2-イル) ピペラジンをを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を淡褐色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 2.95-2.98(4\text{H}, \text{m}), 3.36-3.40(4\text{H}, \text{m}), 6.98(1\text{H}, \text{s})$

MS(EI): 203(M^+)

(3) N-(4-(4-(5-クロロチアゾール-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミド



実施例 111 の (4) において、1-(5-ブロモチアゾール-2-イル) ピペラジンの代わりに 1-(5-クロロチアゾール-2-イル) ピペラジンをを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を淡褐色結晶として得た。融点 = 142 ~ 145 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 2.02(3\text{H}, \text{s}), 2.51-2.54(4\text{H}, \text{m}), 3.39-3.43(4\text{H}, \text{m}), 3.53(2\text{H}, \text{s}), 4.41(2\text{H}, \text{d}, J=5.3\text{Hz}), 5.88(1\text{H}, \text{brs}), 6.96(1\text{H}, \text{s}), 7.22-7.31(4\text{H}, \text{m})$

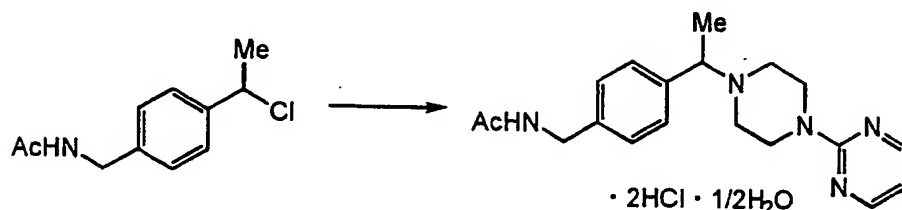
MS(EI): 364(M^+)

元素分析:

計算値 C;55.96, H;5.80, N;15.35

分析値 C;55.81, H;5.68, N;15.38

実施例 113: N-(4-(1-(4-(ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エチル) フェニルメチル) アセトアミド・2 塩酸塩・1/2 水和物の合成



実施例 1 の (5) において、フェニルピペラジンの代わりに 1-(2-ピリミジル) ピペラジン・2 塩酸塩を用い、さらに N-(4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミドの代わりに N-(4-(1-クロロエチル) フェニルメチル) アセトアミドを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を黄色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$: 1.72(3H,d,J=6.6Hz), 1.89(3H,s), 2.75-3.15(3H,m),

3.30-3.90(3H,m), 4.27(2H,d,J=5.3Hz), 4.45(1H,m), 4.66(2H,m),

6.76(1H,t,J=4.9Hz), 7.33(2H,d,J=7.9Hz), 7.63(2H,d,J=7.9Hz),

8.44(2H,d,J=4.6Hz), 8.47(1H,t,J=4.6Hz).

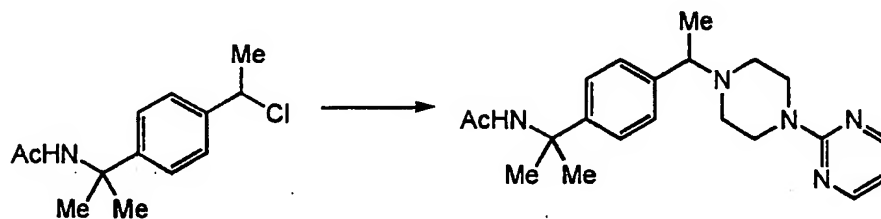
IR(KBr): 3244, 2920, 1659, 1626 cm^{-1}

元素分析:

計算値 C;54.16, H;6.70, N;16.62

分析値 C;53.92, H;7.01, N;16.39

実施例 114: N-(1-(4-(1-(4-(ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エチル) フェニル)-1-メチルエチル) アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) において、フェニルピペラジンの代わりに 1-(2-ピリミジル) ピペラジン・2 塩酸塩を用い、さらに N-(4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミドの代わりに N-(1-(4-(1-クロロエチル) フェニル)-1-メチルエチル) アセトアミドを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を白色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$: 1.30(3H,d,J=6.6Hz), 1.53(6H,s), 1.83(3H,s), 2.25-

2.50(4H,m), 3.69(4H,m), 6.58(1H,t,J=4.6Hz), 7.21(2H,d,J=8.6Hz),
7.26(2H,d,J=7.9Hz), 7.97(1H,s), 7.32(2H,s,J=5.3Hz)

IR(KBr): 3331, 2976, 1657, 1585 cm^{-1}

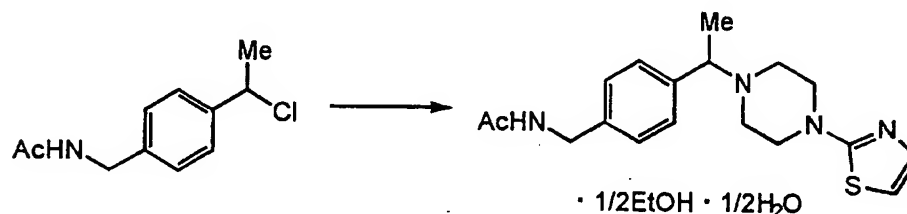
MS(EI): 367(M^+)

元素分析:

計算値 C;68.63, H;7.95, N;19.06

分析値 C;68.23, H;7.68, N;18.82

実施例 115: N-(4-(1-(4-(チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)フェニルメチル)アセトアミド・1/2エタノール・1/2水和物の合成



実施例 1 の (5) において、フェニルピペラジンの代わりに 1-(2-チアゾリル)ピペラジンを用い、さらに N-(4-クロロメチルフェニルメチル)アセトアミドの代わりに N-(4-(1-クロロエチル)フェニルメチル)アセトアミドを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.30(3H,d,J=6.6Hz), 1.87(3H,s), 2.38-2.50(4H,m),
3.37(4H,m), 3.45(1H,q,J=6.6Hz), 4.23(2H,d,J=5.9Hz), 6.81(2H,d,J=3.3Hz),
7.13(2H,d,J=3.3Hz), 7.20(2H,d,J=8.6Hz), 7.27(2H,d,J=7.9Hz),
8.29(1H,t,J=5.3Hz).

IR(neat): 3284, 2816, 1653 cm^{-1}

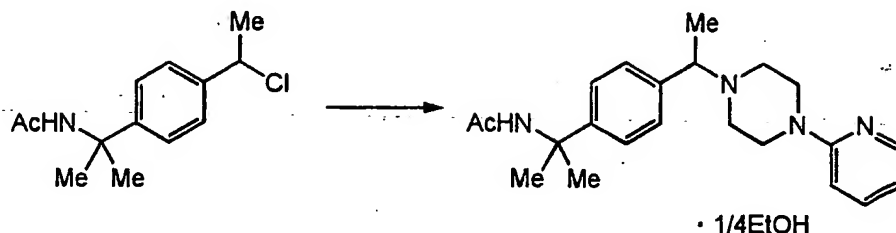
MS(EI): 344(M^+)

元素分析:

計算値 C;60.61, H;7.50, N;14.88

分析値 C;60.61, H;7.15, N;14.98

実施例 116 : N-(1-(4-(1-(4-(ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エチル) フェニル) -1-メチルエチル) アセトアミド・1/4エタノールの合成



実施例 1 の (5) において、フェニルピペラジンの代わりに 1-(2-ピリジル) ピペラジンを用い、さらに N-(4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミドの代わりに N-(1-(4-(1-クロロエチル) フェニル) -1-メチルエチル) アセトアミドを用いて同様の反応・処理を行うことによって標記化合物を白色結晶として得た。融点 = 145 ~ 148 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.30(3H,d,J=6.6Hz), 1.53(6H,s), 1.83(3H,s), 2.30-2.60(4H,m), 3.37(1H,m), 3.43(4H,m), 6.60(1H,d,J=4.6,6.6Hz), 6.75(1H,d,J=8.6Hz), 7.22(2H,d,J=8.6Hz), 7.27(2H,d,J=8.6Hz), 7.49(1H,m), 7.98(1H,s), 8.09(1H,m)

IR(KBr): 3329, 3066, 1659, 1594 cm^{-1}

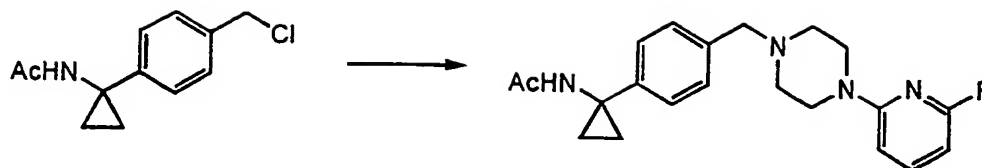
MS(EI): 366(M^+)

元素分析:

計算値 C;71.49, H;8.37, N;14.91

分析値 C;71.89, H;8.07, N;14.69

実施例 117 : N-(1-(4-(1-(4-(6-フルオロピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) シクロプロピル) アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) において N-(4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミドの代わりに実施例 71 の (1) で得られた N-(1-(4-クロロメチルフェニル) シクロプロピル) アセトアミドを、さらにフェニルピペラジンの代わりに実施例 85 の (2) で得られた 1-(6-フルオロピリジン-2-イル) ピペラジンをを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を白色結晶として得た。融点 = 135 ~ 136 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.26 および 1.36(4H,s および d, $J=4.6\text{Hz}$), 1.99(3H,s), 2.48-2.53(4H,m), 3.49-3.55(6H,m), 6.12-6.17(2H,m), 6.36-6.40(1H,m), 7.10-7.31(4H,m), 7.45-7.55(1H,m).

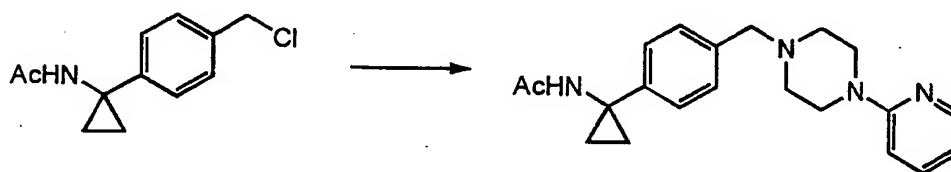
MS(ESI): 368(M^+)

元素分析:

計算値 C;68.46, H;6.84, N;15.21

分析値 C;68.51, H;6.92, N;15.18

実施例 118: N-(1-(4-(4-(ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) シクロプロピル) アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) において N-(4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミドの代わりに実施例 71 の (1) で得られた N-(1-(4-クロロメチルフェニル) シクロプロピル) アセトアミドを、さらにフェニルピペラジンの代わりに 1-(2-ピリジル) ピペラジンをを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を白色結晶として得た。融点 = 145 ~ 147 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.26 および 1.36(4H,s および d, $J=5.3\text{Hz}$), 2.00(3H,s), 2.51-2.56(4H,m), 3.50-3.56(6H,m), 6.13(1H,br), 6.58-6.64(1H,m), 7.10-7.32(4H,m), 7.42-7.49(1H,m), 8.16-8.19(1H,m).

MS(EI): 350(M^+)

元素分析:

計算値 C;71.97, H;7.48, N;15.99

分析値 C;72.10, H;7.52, N;15.94

実施例 119: (S)-N-(1-(4-(4-(6-フルオロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)エチル)アセトアミドの合成

(1) (S)-N-(1-フェニルエチル)アセトアミドの合成

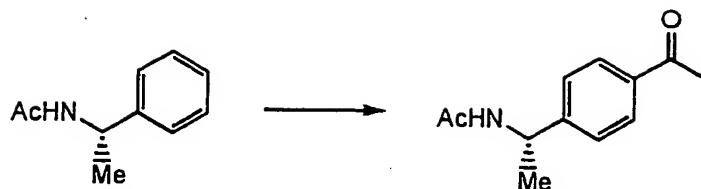


(S)-(-)-1-フェニルエチルアミン (121 g) とトリエチルアミン (168 ml) のジクロロエタン (1200 ml) 溶液に、氷冷下、塩化アセチル (78.2 ml) を1時間かけて滴下し、室温にて2時間した。反応液を水 (1000 ml) に注ぎ、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去することにより、標記化合物 (143.4 g) を淡黄色結晶として得た。融点=99~101℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.44(3H,d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.92(3H,s), 5.08(1H,dq, $J=7.3\text{Hz}$), 6.37(1H,br), 7.20-7.34(5H,m).

MS(EI): 163(M^+)

(2) (S)-N-(1-(4-アセチルフェニル)エチル)アセトアミドの合成

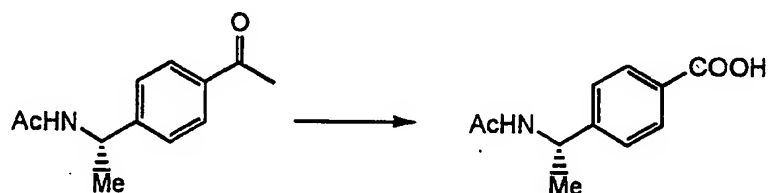


(S) - 1 - フェニルエチルアセトアミド (143.4 g) と塩化アセチル (93.7 ml) のジクロロエタン (700 ml) 溶液に、氷冷下、塩化アルミニウム (257.7 g) を30分かけて加えた。10℃にて30分間、さらに60℃にて3時間攪拌した。反応液を氷水 (1500 ml) に注ぎ、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) にて精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより、標記化合物 (76.4 g) を白色結晶として得た。融点 = 125 ~ 128℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.48(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.00(3H, s), 2.58(3H, s), 5.15(1H, dq, $J=7.3\text{Hz}$), 5.98(1H, br. d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.40(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.92(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$).

MS(EI): 205(M^+)

(3) (S) - 4 - (1 - アセトアミドエチル) 安息香酸の合成



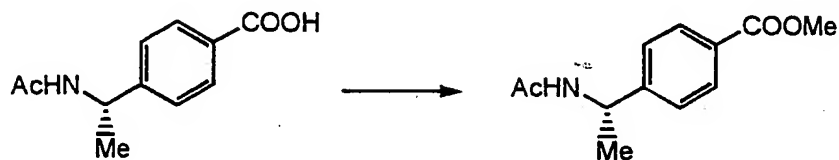
実施例95の(1)においてN-(1-(4-アセチルフェニル)-1-メチルエチル)アセトアミドの代わりに(S)-N-(1-(4-アセチルフェニル)エチル)アセトアミドを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を黄色結晶として得た。融点 = 186 ~ 190℃

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$: 1.35(3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.86(3H, s), 4.96(1H, dq, $J=7.3\text{Hz}$),

7.42(2H,d,J=8.6Hz), 7.91(2H,d,J=7.9Hz), 8.36(1H,d,J=7.9Hz),
12.87(1H,br.s).

MS(ED): 207(M⁺)

(4) (S) - 4 - (1 - アセトアミドエチル) 安息香酸メチルの合成



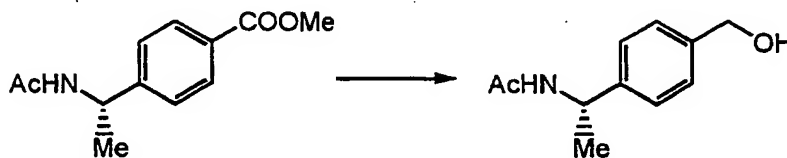
実施例 95 の (2) において 4 - (1 - アセトアミド - 1 - メチルエチル) 安息香酸の代わりに (S) - 4 - (1 - アセトアミドエチル) 安息香酸を用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を白色結晶として得た。

融点 = 125 ~ 127 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.48(3H,d,J=7.3Hz), 2.00(3H,s), 3.91(3H,s),
5.16(1H,dq,J=7.3Hz), 5.85-5.87(1H,br), 7.36-7.39(2H,m), 7.98-8.01(2H,m).

MS(ED): 221(M⁺)

(5) (S) - N - (1 - (4 - ヒドロキシメチルフェニル) エチル) アセトアミドの合成

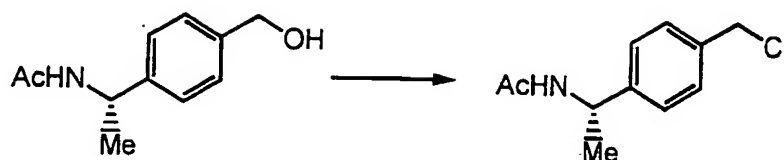


実施例 1 の (3) において 4 - アセトアミドメチル安息香酸メチルの代わりに (S) - 4 - (1 - アセトアミドエチル) 安息香酸メチルを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を白色結晶として得た。融点 = 103 ~ 104 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.45(3H,d,J=7.3Hz), 1.93(3H,s), 2.53(1H,br.s), 4.63(2H,s),
5.07(1H,dq,J=7.3Hz), 6.02(1H,br.d,J=7.3Hz), 7.24-7.32(4H,m).

MS(EI): 193(M⁺)

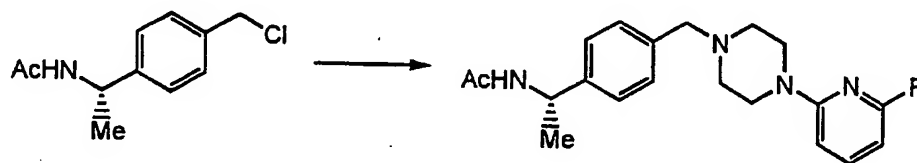
(6) (S) - N - (1 - (4 - クロロメチルフェニル) エチル) アセトアミドの合成



実施例 95 の (4) において N - (1 - (4 - ヒドロキシメチルフェニル) - 1 - メチルエチル) アセトアミドの代わりに (S) - N - (1 - (4 - ヒドロキシメチルフェニル) エチル) アセトアミドを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を白色結晶として得た。融点 = 114 ~ 116 °C
¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.48(3H,d,J=7.3Hz), 1.98(3H,s), 4.57(2H,s), 5.12(1H,dq,J=7.3Hz), 5.70(1H,br), 7.29-7.38(4H,m).

MS(EI): 211(M⁺)[α]_D²⁵ -145.0° (c=1.00,CHCl₃)

(7) (S) - N - (1 - (4 - ((4 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エチル) アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) において N - (4 - クロロメチルフェニルメチル) アセトアミドの代わりに (S) - N - (1 - (4 - クロロメチルフェニル) エチル) アセトアミドを、さらにフェニルピペラジンの代わりに実施例 85 の (2) で得られた 1 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) ピペラジンを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を淡黄色油状物として得た。

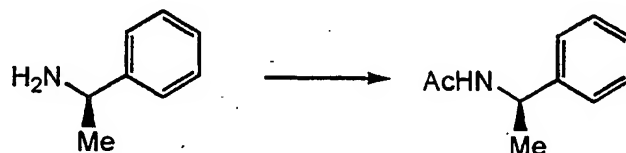
¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.48(3H,d,J=6.6Hz), 1.97(3H,s), 2.49-2.53(4H,m), 3.50-

3.54(6H,m), 5.12(1H,dq,J=7.3Hz), 5.84-5.87(1H,br), 6.12-6.16(1H,m), 6.36-6.40(1H,m), 7.25-7.32(4H,m), 7.46-7.55(1H,m).

MS(EI): 356(M⁺)

実施例 120: (R) - N - (1 - (4 - ((4 - (6 - フルオロピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) エチル) アセトアミドの合成

(1) (R) - N - (1 - フェニルエチル) アセトアミドの合成



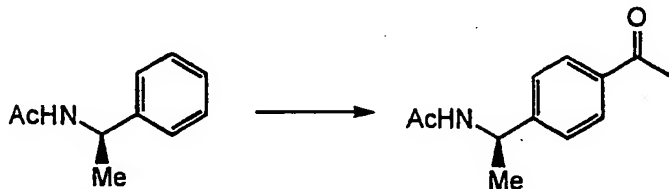
実施例 119 の (1) において (S) - (-) - 1 - フェニルエチルアミンの代わりに (R) - (+) - 1 - フェニルエチルアミンを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を白色結晶として得た。

融点 = 100 ~ 102 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.47(3H,d,J=7.3Hz), 1.96(3H,s), 5.11(1H,dq,J=7.3Hz), 5.95(1H,br), 7.22-7.36(5H,m).

MS(EI): 163(M⁺)

(2) (R) - N - (1 - (4 - アセチルフェニル) エチル) アセトアミドの合成

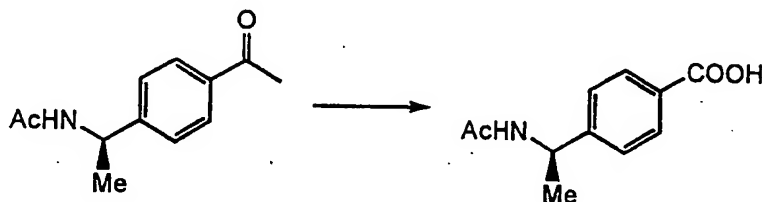


実施例 119 の (2) において (S) - 1 - フェニルエチルアセトアミドの代わりに (R) - 1 - フェニルエチルアセトアミドを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を白色結晶として得た。融点 = 125 ~ 127 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.48(3H,d,J=6.6Hz), 1.99(3H,s), 2.58(3H,s),
5.14(1H,dq,J=7.3Hz), 6.17(1H,br.d,J=6.6Hz), 7.39(2H,d,J=7.9Hz),
7.91(2H,d,J=7.9Hz).

MS(EI): 205(M^+)

(3) (R) - 4 - (1 - アセトアミドエチル) 安息香酸の合成



実施例 95 の (1) において N - (1 - (4 - アセチルフェニル) - 1 - メチルエチル) アセトアミドの代わりに (R) - N - (1 - (4 - アセチルフェニル) エチル) アセトアミドを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を淡黄色結晶として得た。融点 = 189 ~ 192 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$: 1.35(3H,d,J=7.3Hz), 1.86(3H,s), 4.96(1H,dq,J=7.3Hz),
7.42(2H,d,J=8.6Hz), 7.91(2H,d,J=7.9Hz), 8.36(1H,d,J=7.9Hz),
12.85(1H,br.s).

MS(EI): 207(M^+)

(4) (R) - 4 - (1 - アセトアミドエチル) 安息香酸メチルの合成



実施例 95 の (2) において 4 - (1 - アセトアミド - 1 - メチルエチル) 安息香酸の代わりに (R) - 4 - (1 - アセトアミドエチル) 安息香酸を用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を白色結晶として得た。

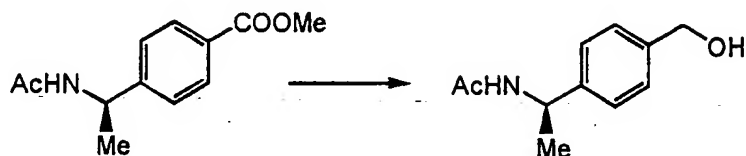
融点 = 126 ~ 128 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.48(3H,d,J=7.3Hz), 2.00(3H,s), 3.91(3H,s),

5.16(1H,dq,J=7.3Hz), 5.85-5.87(1H,br), 7.36-7.39(2H,m), 7.98-8.01(2H,m).

MS(EI): 221(M⁺)

(5) (R)-N-(1-(4-ヒドロキシメチルフェニル)エチル)アセトアミドの合成

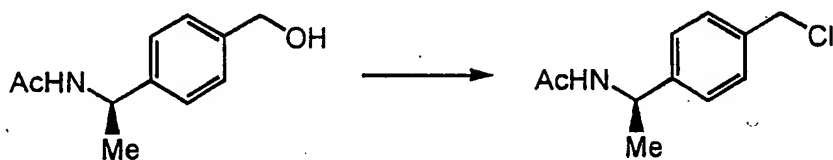


実施例 1 の (3) において 4-アセトアミドメチル安息香酸メチルの代わりに (R)-4-(1-アセトアミドエチル)安息香酸メチルを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を白色結晶として得た。融点 = 102 ~ 104 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.44(3H,d,J=6.6Hz), 1.92(3H,s), 2.67(1H,br.s), 4.62(2H,s), 5.06(1H,dq,J=7.3Hz), 6.09(1H,br.d,J=7.3Hz), 7.23-7.31(4H,m).

MS(EI): 193(M⁺)

(6) (R)-N-(1-(4-クロロメチルフェニル)エチル)アセトアミドの合成

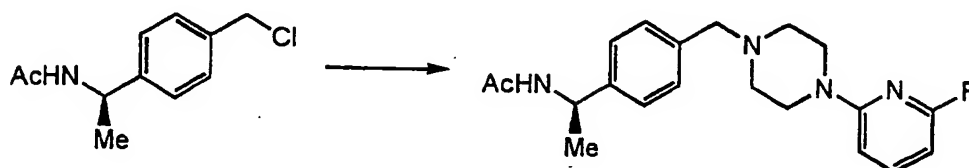


実施例 95 の (4) において N-(1-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-1-メチルエチル)アセトアミドの代わりに (R)-N-(1-(4-ヒドロキシメチルフェニル)エチル)アセトアミドを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を白色結晶として得た。融点 = 113 ~ 114 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.46(3H,d,J=7.3Hz), 1.96(3H,s), 4.56(2H,s), 5.11(1H,dq,J=7.3Hz), 5.88(1H,br), 7.28-7.37(4H,m).

MS(ED): 211(M⁺)[α]_D²⁵ 145.8° (c=1.00, CHCl₃)

(7) (R) -N-(1-(4-(4-(6-フルオロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)エチル)アセトアミドの合成

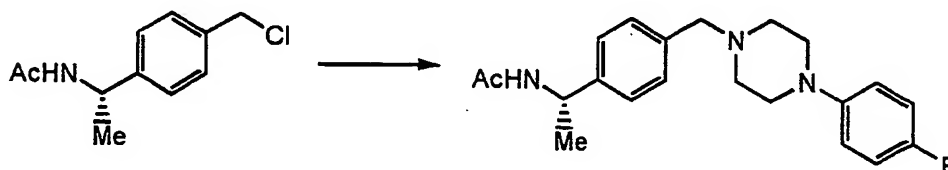


実施例1の(5)においてN-(4-クロロメチルフェニルメチル)アセトアミドの代わりに(R)-N-(1-(4-クロロメチルフェニル)エチル)アセトアミドを、さらにフェニルピペラジンの代わりに実施例85の(2)で得られた1-(6-フルオロピリジン-2-イル)ピペラジンを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.48(3H,d,J=6.6Hz), 1.97(3H,s), 2.49-2.53(4H,m), 3.50-3.54(6H,m), 5.12(1H,dq,J=7.3Hz), 5.90-5.93(1H,br), 6.12-6.16(1H,m), 6.36-6.40(1H,m), 7.25-7.32(4H,m), 7.46-7.55(1H,m).

MS(ED): 356(M⁺)

実施例121: (S)-N-(1-(4-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)エチル)アセトアミドの合成



実施例1の(5)においてN-(4-クロロメチルフェニルメチル)アセトアミドの代わりに(S)-N-(1-(4-クロロメチルフェニル)エチル)アセトアミドを、さらにフェニルピペラジンの代わりに1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン・2塩酸塩を用いて同様の反応・処理を行うことにより、

標記化合物を白色結晶として得た。融点=114~115℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.48(3H,d,J=6.6Hz), 1.98(3H,s), 2.57-2.61(4H,m), 3.09-3.12(4H,m), 3.54(2H,s), 5.12(1H,dq,J=7.3Hz), 5.73(1H,br.d,J=7.3Hz), 6.83-6.98(4H,m), 7.25-7.33(4H,m).

MS(EI): 355(M^+)

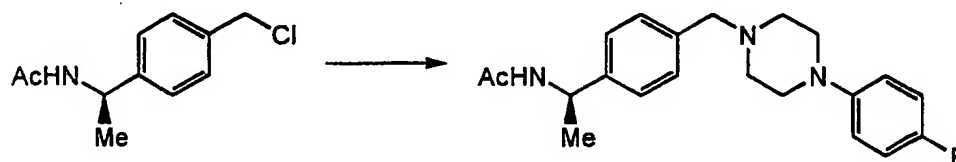
元素分析:

計算値 C;70.96, H;7.37, N;11.82

分析値 C;70.97, H;7.37, N;11.76

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -87.0° (c=1.00, CHCl_3)

実施例122: (R)-N-(1-(4-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)エチル)アセトアミドの合成



実施例1の(5)においてN-(4-クロロメチルフェニルメチル)アセトアミドの代わりに(R)-N-(1-(4-クロロメチルフェニル)エチル)アセトアミドを、さらにフェニルピペラジンの代わりに1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン・2塩酸塩を用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を白色結晶として得た。融点=114~115℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.48(3H,d,J=7.3Hz), 1.98(3H,s), 2.57-2.61(4H,m), 3.09-3.12(4H,m), 3.54(2H,s), 5.12(1H,dq,J=7.3Hz), 5.72(1H,br.d,J=7.3Hz), 6.83-6.98(4H,m), 7.25-7.33(4H,m).

MS(EI): 355(M^+)

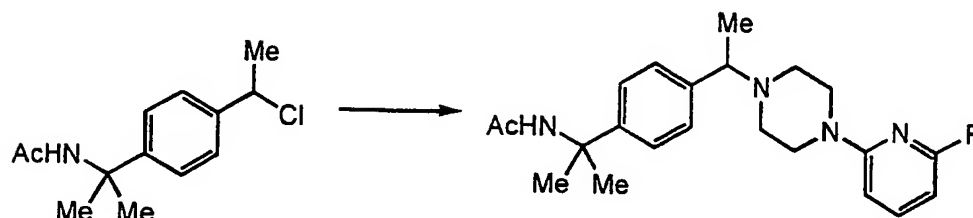
元素分析:

計算値 C;70.96, H;7.37, N;11.82

分析値 C;71.03, H;7.35, N;11.79

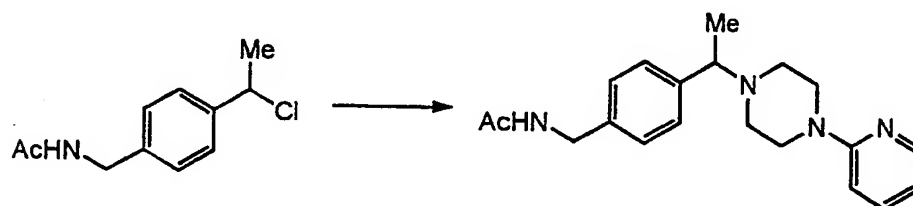
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ 87.4° (c=1.00, CHCl_3)

実施例 123 : N- (1- (4- (1- (4- (6-フルオロピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エチル) フェニル) -1-メチルエチル) アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) において、フェニルピペラジンの代わりに実施例 85 の (2) で得られた 1- (6-フルオロピリジン-2-イル) ピペラジンを用い、さらに N- (4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミドの代わりに N- (1- (4- (1-クロロエチル) フェニル) -1-メチルエチル) アセトアミドを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を得ることができる。

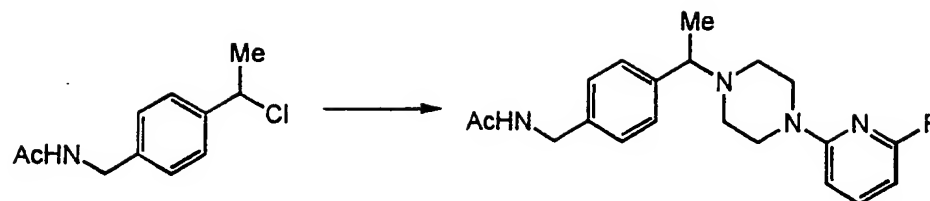
実施例 124 : N- (4- (1- (4- (ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エチル) フェニルメチル) アセトアミドの合成



実施例 1 の (5) において、フェニルピペラジンの代わりに 1- (2-ピリジル) ピペラジンを用い、さらに N- (4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミドの代わりに N- (4- (1-クロロエチル) フェニルメチル) アセトアミドを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を得ることができる。

実施例 125 : N- (1- (4- (1- (4- (6-フルオロピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エチル) フェニル) メチル) アセトアミドの合

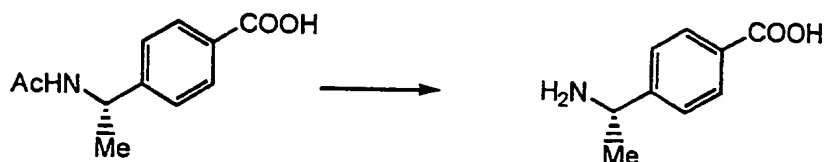
成



実施例 1 の (5) において、フェニルピペラジンの代わりに 1-(6-フルオロピリジン-2-イル) ピペラジンを、さらに N-(4-クロロメチルフェニルメチル) アセトアミドの代わりに N-(4-(1-クロロエチル)フェニル) メチル) アセトアミドを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を得ることができる。

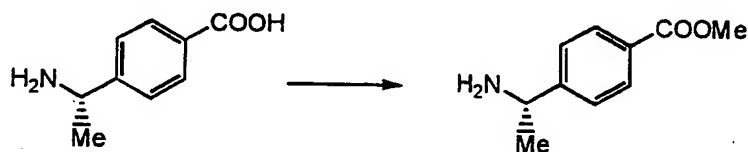
実施例 126 : (S)-N-(4-(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)フェニルメチル)アセトアミドの合成

(1) (S)-4-(1-アミノエチル)安息香酸の合成



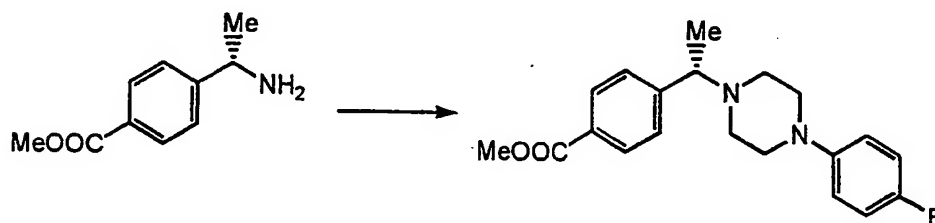
実施例 68 の (2) において 2-(4-メチルフェニル)-2-メチルプロピオニトリルの代わりに実施例 119 の (3) で得られた (S)-4-(1-アセトアミドエチル)安息香酸を用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を得ることができる。

(2) (S)-4-(1-アミノエチル)安息香酸メチルの合成



実施例 95 の (2) において 4-(1-アセトアミド-1-メチルエチル)安息香酸の代わりに (S)-4-(1-アミノエチル)安息香酸を用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を得ることができる。

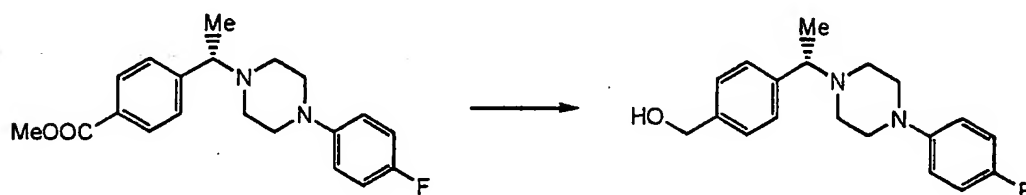
(3) (S)-4-(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)安息香酸メチルの合成



実施例 68 の (13) において N-(4-(1-アミノ-1-メチルエチル)

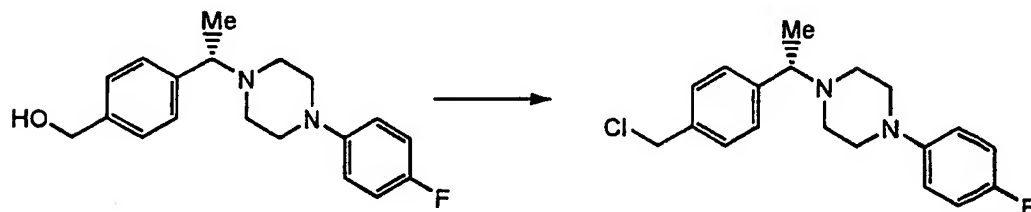
フェニルメチル) アセトアミドの代わりに (S) - 4 - (1 - アミノエチル) 安息香酸メチルを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を得ることができる。

(4) (S) - 4 - (1 - (4 - ヒドロキシメチルフェニル) エチル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジンの合成



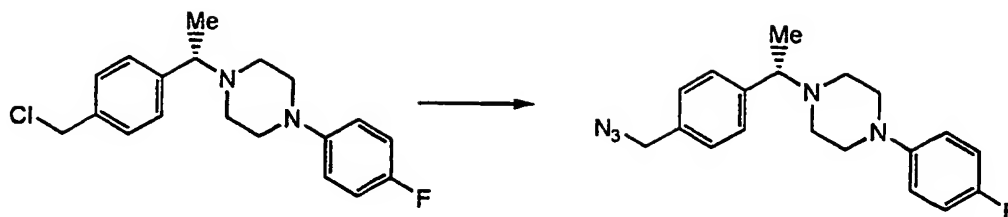
実施例 1 の (3) において 4 - アセトアミドメチル安息香酸メチルの代わりに (S) - 4 - (1 - (4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) 安息香酸メチルを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を得ることができる。

(5) (S) - 4 - (1 - (4 - クロロメチルフェニル) エチル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジンの合成



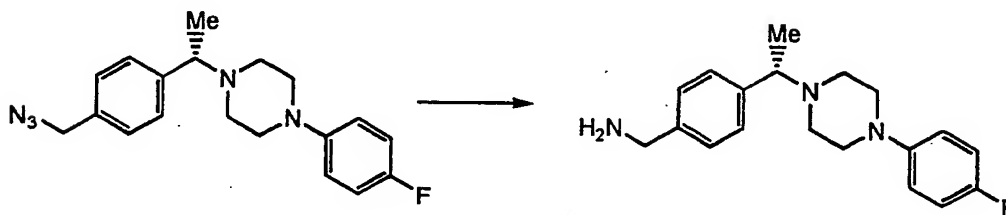
実施例 95 の (4) において N - (1 - (4 - ヒドロキシメチルフェニル) - 1 - メチルエチル) アセトアミドの代わりに (S) - 4 - (1 - (4 - ヒドロキシメチルフェニル) エチル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジンを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を得ることができる。

(6) (S) - 4 - (1 - (4 - アジドメチルフェニル) エチル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジンの合成



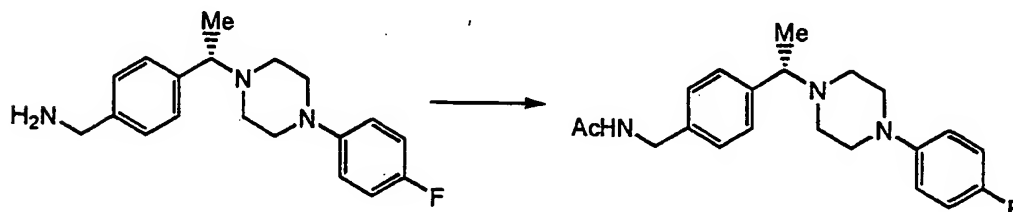
実施例 59 の (1) において 4-クロロメチルアセトフェノンの代わりに (S) - 4 - (1 - (4-クロロメチルフェニル) エチル) - 1 - (4-フルオロフェニル) ピペラジンをを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を得ることができる。

(7) (S) - 4 - (1 - (4-アミノメチルフェニル) エチル) - 1 - (4-フルオロフェニル) ピペラジンの合成



実施例 68 の (5) において 2 - (4-アジドメチルフェニル) - 2-メチルプロピオン酸メチルの代わりに (S) - 4 - (1 - (4-アジドメチルフェニル) エチル) - 1 - (4-フルオロフェニル) ピペラジンをを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を得ることができる。

(8) (S) - N - (4 - (1 - (4 - (4-フルオロフェニル) ピペラジン - 1-イル) エチル) フェニルメチル) アセトアミドの合成

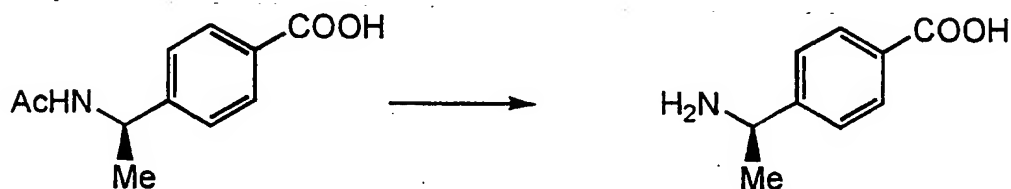


実施例 68 の (6) において 2 - (4-アミノメチルフェニル) - 2-メチ

ルプロピオン酸メチルの代わりに (S) - 4 - (1 - (4 - アミノメチルフェニル) エチル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジンをを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を得ることができる。

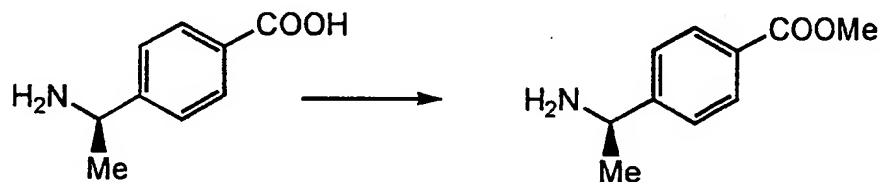
実施例 127: (R) - N - (4 - (1 - (4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) フェニルメチル) アセトアミドの合成

(1) (R) - 4 - (1 - アミノエチル) 安息香酸の合成



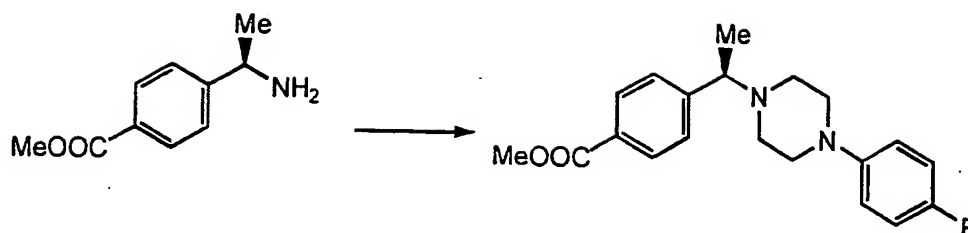
実施例 68 の (2) において 2 - (4 - メチルフェニル) - 2 - メチルプロピオニトリルの代わりに実施例 120 の (3) で得られた (R) - 4 - (1 - アセトアミドエチル) 安息香酸を用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を得ることができる。

(2) (R) - 4 - (1 - アミノエチル) 安息香酸メチルの合成



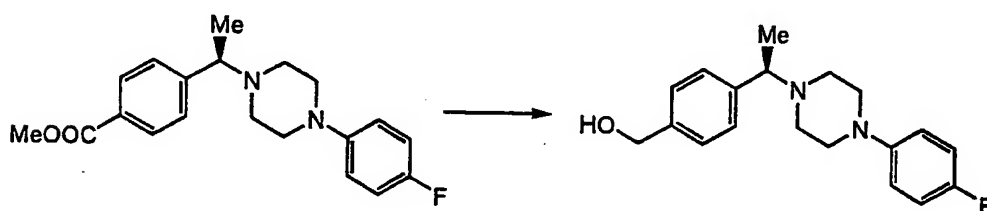
実施例 95 の (2) において 4 - (1 - アセトアミド - 1 - メチルエチル) 安息香酸の代わりに (R) - 4 - (1 - アミノエチル) 安息香酸を用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を得ることができる。

(3) (R) - 4 - (1 - (4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) 安息香酸メチルの合成



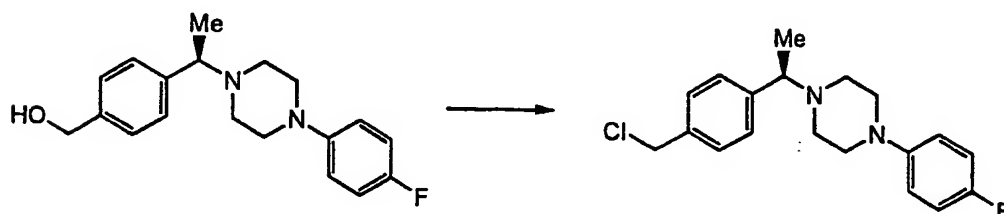
実施例 68 の (13) において N-(4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニルメチル) アセトアミドの代わりに (R)-4-(1-アミノエチル)安息香酸メチルを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を得ることができる。

(4) (R)-4-(1-(4-ヒドロキシメチルフェニル)エチル)-1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンの合成



実施例 1 の (3) において 4-アセトアミドメチル安息香酸メチルの代わりに (R)-4-(1-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)安息香酸メチルを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を得ることができる。

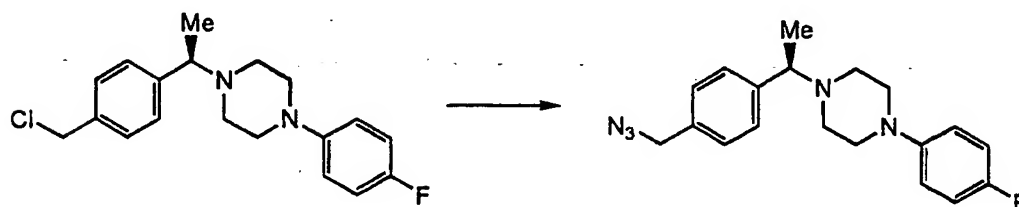
(5) (R)-4-(1-(4-クロロメチルフェニル)エチル)-1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンの合成



実施例 95 の (4) において N-(1-(4-ヒドロキシメチルフェニル)

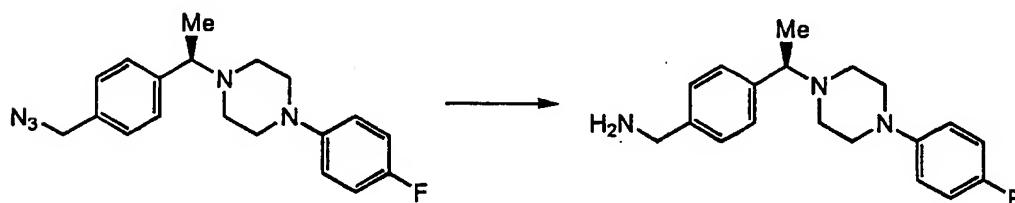
－1－メチルエチル) アセトアミドの代わりに (R)－4－(1－(4－ヒドロキシメチルフェニル) エチル)－1－(4－フルオロフェニル) ピペラジンをを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を得ることができる。

(6) (R)－4－(1－(4－アジドメチルフェニル) エチル)－1－(4－フルオロフェニル) ピペラジンの合成



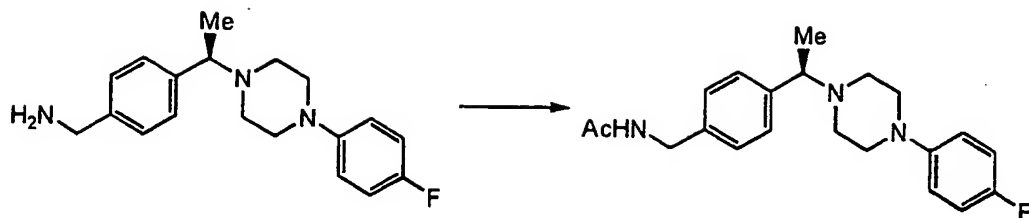
実施例 59 の (1) において 4－クロロメチルアセトフェノンの代わりに (R)－4－(1－(4－クロロメチルフェニル) エチル)－1－(4－フルオロフェニル) ピペラジンをを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を得ることができる。

(7) (R)－4－(1－(4－アミノメチルフェニル) エチル)－1－(4－フルオロフェニル) ピペラジンの合成



実施例 68 の (5) において 2－(4－アジドメチルフェニル)－2－メチルプロピオン酸メチルの代わりに (R)－4－(1－(4－アジドメチルフェニル) エチル)－1－(4－フルオロフェニル) ピペラジンをを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を得ることができる。

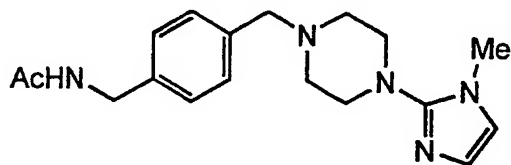
(8) (R)－N－(4－(1－(4－(4－フルオロフェニル) ピペラジン－1－イル) エチル) フェニルメチル) アセトアミドの合成



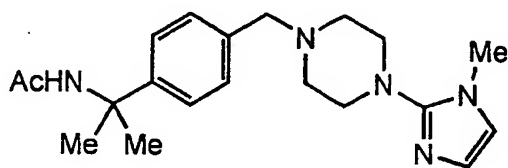
実施例 68 の (6) において 2- (4-アミノメチルフェニル) -2-メチルプロピオン酸メチルの代わりに (R) -4- (1- (4-アミノメチルフェニル) エチル) -1- (4-フルオロフェニル) ピペラジンをを用いて同様の反応・処理を行うことにより、標記化合物を得ることができる。

上記実施例と同様にして、以下の化合物を製造することができる。

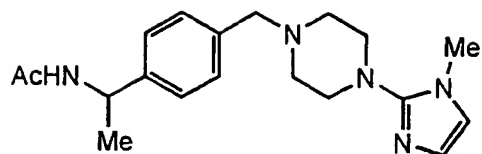
実施例 128 : N- (4- ((4- (1-メチルイミダゾール-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミド



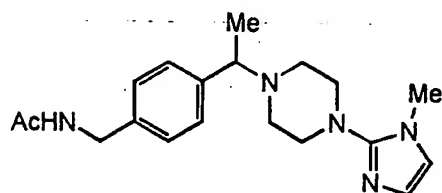
実施例 129: N-(1-(4-((4-(1-メチルイミダゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル-1-メチルエチル)アセトアミド



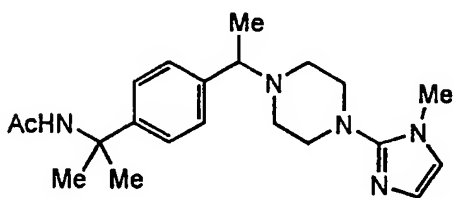
実施例 130: N-(1-(4-(4-(1-メチルイミダゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)エチル)アセトアミド



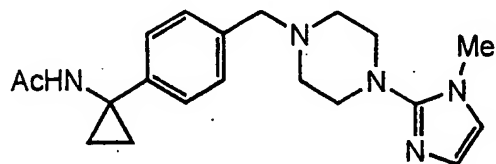
実施例 131 : N-(4-(1-(4-(1-メチルイミダゾール-2-イル) ピペラジン-1-イル) エチル) フェニルメチル) アセトアミド



実施例 132 : N-(1-(4-(1-(4-(1-メチルイミダゾール-2-イル) ピペラジン-1-イル) エチル) フェニル) -1-メチルエチル) アセトアミド

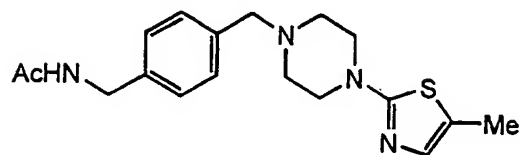


実施例 133 : N-(1-(4-(1-(4-(1-メチルイミダゾール-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) シクロプロピル) アセトアミド

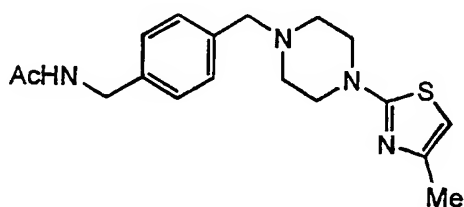


実施例 134 : N-(4-(1-(4-(5-メチルチアゾール-2-イル) ピペ

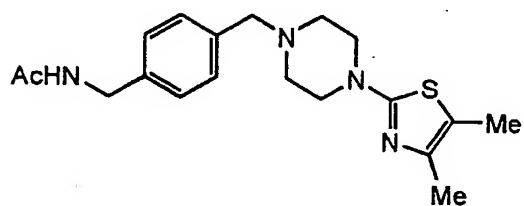
ラジシン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミド



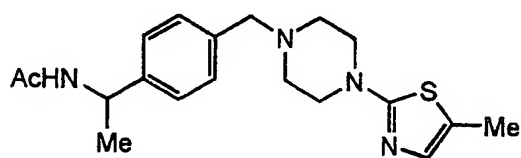
実施例 135 : N-(4-((4-(4-メチルチアゾール-2-イル) ピペ
ラジシン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミド



実施例 136 : N-(4-((4-(4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)
ピペラジシン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミド

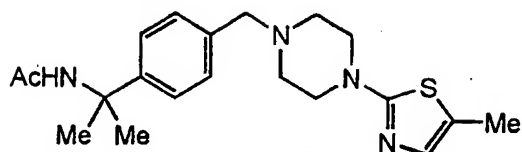


実施例 137 : N-(1-(4-((4-(5-メチルチアゾール-2-イル)
ピペラジシン-1-イル) メチル) フェニル) エチル) アセトアミド

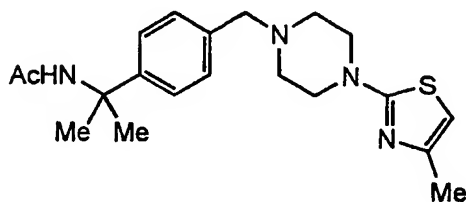


実施例 138 : N-(1-(4-((4-(5-メチルチアゾール-2-イル)

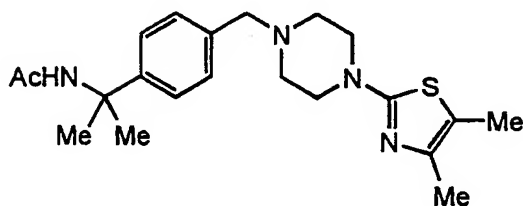
ピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) -1-メチルエチル) アセトアミド



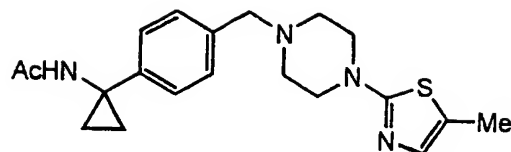
実施例 139 : N-(1-(4-((4-(4-メチルチアゾール-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) -1-メチルエチル) アセトアミド



実施例 140 : N-(1-(4-((4-(4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) -1-メチルエチル) アセトアミド



実施例 141 : N-(1-(4-((4-(5-メチルチアゾール-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) シクロプロピル) アセトアミド



以下、実験例を挙げて本発明の作用・効果をさらに詳細に説明する。

実験例 1 : マウスの TNF- α 、IL-10 産生に対する作用 (in vivo)

雌性 BALB/c マウス (日本チャールスリバー社より購入) に LPS (リポ多糖 : *Escherichia coli* 055:B5 由来、Difco 社製) 500 μ g/kg を腹腔内投与した。血清中の TNF- α 濃度は LPS 投与 90 分後にピーク値を示すので、この時点での血清中 TNF- α 濃度をファクターテスト mTNF- α (FACTOR TEST mTNF- α) (Genzyme 社製) を用いて測定すると共に、同時点での IL-10 濃度をミューリン IL-10 ELISA キット (Murine IL-10 ELISA Kit) (Endogen 社製) を用いて測定した。また、試験化合物は LPS 投与の 30 分前に経口投与して同様に TNF- α 濃度および IL-10 濃度を測定した。その結果を表 1 に示す。なお、TNF- α 産生および IL-10 産生に対する試験化合物の作用は以下の式により試験化合物未投与群に対する割合として算出した。

$$\frac{\text{試験化合物投与時の濃度}}{\text{試験化合物未投与時の濃度}} \times 100 (\%)$$

表 1

実施例	TNF- α 産生 (%)	IL-10 産生 (%)
20	17	770
48	12	888
51	16	533
58	19	499
72	20	510
81	11	1035
82	11	742

実験例 2 : ヒト単核球からの TNF- α 、IL-10 産生に対する作用 (in vitro)

健康人ボランティアから血液を採取し、リンパ球分離液 (Flow Laboratories) を用いて単核球を分離する。細胞は 10% FCS (Fetal calf serum : 牛胎児血清、Gibco 社製) 添加 RPMI-1640 培地で懸濁する。単核球 ($5 \times 10^6/\text{ml}$) を LPS ($1 \mu\text{g}/\text{ml}$) および PMA (phorbol 12-myristate 13-acetate、Sigma 社製) $10 \text{ ng}/\text{ml}$ を用いて刺激し、種々の濃度における試験化合物と共に 5% 二酸化炭素を含む加湿状態において 37°C でインキュベートする。培養 24 時間後、上清中の TNF- α 濃度をサイトスクリーンヒト TNF- α ELISA キット (Cytoscreen human TNF- α ELISA Kit) (Biosource 社製) を用いて測定する。

実験例 3 : エンドトキシンショック (生死) に対する作用

雌性 BALB/c マウス (日本チャールスリバー社より購入) に LPS (E. coli 055 B5) $10 \text{ mg}/\text{kg}$ を腹腔内投与した。上記 LPS 投与の 30 分前に試験化合物を経口投与した。翌日より 3 日間生死を観察した。なお、試験化合物として実施例 20 の化合物を用いた。その結果、試験化合物未投与群 (1 群 9 匹) では全例が死亡したのに対し、試験化合物投与群 (1 群 9 匹) では 8 例生存したことから、顕著に有意な効果が観察された。

実験例 4 : アジュバント関節炎に対する治療効果

雄性 Lewis ラット (セアック吉富より購入) の尾基部に結核死菌を接種し、アジュバント関節炎を発症させた。関節炎の発症した 15 日目から 20 日目まで 6 日間、試験化合物を $30 \text{ mg}/\text{kg}$ 経口投与した。足容積は 15 日目から経時的に測定した。なお、試験化合物として実施例 20 の化合物を用いた。20 日目から 15 日目の足容積の変化を測定した結果、試験化合物未投与のラットの場合、足容積が 0.344 ml 増加するのに対し、試験化合物を投与したラットでは 0.186 ml 減少したことから、アジュバント関節炎の発症を顕著に抑制することが判明した。

実験例 5 : コラーゲン関節炎に対する治療効果

DBA/1J マウス (セアック吉富より購入) の尾基部にウシ由来タイプ II コラーゲン (コラーゲン技術研究会より購入) をコンプリートフロイドアジュバント

H37Rv (和光純薬工業より購入) とともに day 0 と day 21 の 2 回皮内接種する。接種後 22 日目から 33 日まで試験化合物を経口投与する。四肢の足関節腫脹を 0 (変化無し) ~ 3 (5 指の浮腫) のスコアで観察する。それぞれのマウスの関節腫脹スコアは四肢の合計スコアで表示する。

実験例 6 : ドパミン D₂ 受容体に対する親和性 ; ³H-スπιペロン結合

粗シナプス膜調製および結合実験はクリーズ (I. Creese) らの方法 [ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー, 第 46 巻, 377 頁 (1977)] に準じて行った。凍結保存したラット線条体から粗シナプス膜を調製し、膜標本と ³H-スπιペロンを被験化合物存在下で 37℃ で 20 分反応させた。反応終了後、ただちにワットマン GF/B フィルター (商品名) で吸引濾過しフィルター上の放射能活性はトップカウントで測定した。すべての反応は 100nM ケタンセリン存在下で行った。非特異的結合量は 100 μM (±) -スルピリド存在下で求めた。試験化合物の 50% 抑制濃度 (IC₅₀) を 2 点補間法より算出し、阻害定数 (K_i 値) を求めた。

実験例 7 : セロトニン 2 受容体に対する親和性 ; ³H-ケタンセリン結合

粗シナプス膜調製および結合実験はレイセン (Leysen J.E.) らの方法 [モレキュラー・ファーマコロジー, 第 21 巻, 301 頁 (1982)] に準じて行った。凍結保存したラット大脳皮質から粗シナプス膜を調製し、膜標本と ³H-ケタンセリンを被験化合物存在下で 37℃、20 分間インキュベートした。反応終了後、ただちにワットマン GF/B フィルター (商品名) で吸引濾過し、フィルター上の放射能活性はトップカウントで測定した。非特異的結合量は 10 μM リタンセリン存在下で求めた。試験化合物の 50% 抑制濃度 (IC₅₀) を 2 点補間法より算出し、阻害定数 (K_i 値) を求めた。

実験例 8 : アドレナリン α₁ 受容体に対する親和性 ; ³H-プラゾシン結合

粗シナプス膜調製および結合実験は [ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー, 第 55 巻, 323 頁 (1979)] に準じて行った。凍結保存したラット脳組織から粗シナプス膜を調製し、膜標本と ³H-プラゾシンを被験化合物存在下で 25℃、30 分間インキュベートした。反応終了後、ただちにワットマン GF/B フィルター (商品名) で吸引濾過し、フィルター上の放射能

活性はトップカウントで測定した。非特異的結合量は $100 \mu\text{M}$ MWB4101 存在下で求めた。試験化合物の 50% 抑制濃度 (IC_{50}) を 2 点補間法より算出し、阻害定数 (K_i 値) を求めた。

実験例 9 : セロトニン 1A 受容体への親和性 ; ^3H -8-OH-DPAT 結合

特異的セロトニン 1A (5-HT_{1A}) 受容体結合試験をジャーナル・オブ・ニューロケミストリー (J.Neurochem.)、44、1685 (1985) に記載の方法に準じて行った。9~10 週令のウィスターラット海馬より粗シナプトソーム画分を分離し、1 mM 塩化マンガンを含む 50 mM トリス-塩酸緩衝液 (pH 7.4) に懸濁して実験に用いた。次にシナプトソーム懸濁液に数種類の濃度の試験化合物とトリチウム化した 8-ヒドロキシ-2-ジプロピルアミノテトラリン (8-OH-DPAT : 終濃度 1 nM) を加え、37°C で 12 分間反応させた。反応後、反応液をワットマン GF/B フィルター (商品名) で吸引濾過し、50 mM トリス-塩酸緩衝液 (pH 7.4) でフィルターを洗った後、フィルターに残った放射能活性をトップカウントで測定した。非特異的結合を $1 \mu\text{M}$ WAY-100635 存在下で決定した。50% 抑制濃度 (IC_{50}) を 2 点補間法より算出し、阻害定数 (K_i 値) を求めた。

実験例 6~9 の結果を表 2 に示す。なお、表中、* の値は IC_{50} 値を示す。

表 2

実施例	D ₂	5-HT _{1A}	5-HT ₂	α_1
20	>1000*	>1000*	>1000*	>1000*
48	>1000*	>1000*	>1000*	>1000*
51	>1000*	>1000*	>1000*	>1000*
58	>1000*	>1000*	>1000*	>1000*
72	>1000*	>1000*	>1000*	>1000*
81	>1000*	>1000*	>1000*	>1000*

実験例 10 : 毒性試験

単回投与毒性試験では、雌雄 SD 系ラット (3 匹/群) およびビーグル犬 (1

匹／群) に被験化合物を投与して死亡例の有無、一般状態および体重を指標とし、単回投与における毒性を評価する。また、反復投与毒性試験では、雌雄のSD系ラット(6匹／群) および雌雄ビーグル犬(2匹／群) に被験化合物を2週間反復投与して、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量および剖検(病理組織検査を含む)を指標とし、反復投与における被験化合物の毒性を評価する。

実験例11：ラットにおけるバイオアベイラビリティーの評価

SD系雌性ラット(1群5匹) に被験化合物を静脈内投与および経口投与した後、経時的に採血し、血漿中薬物濃度を高速液体クロマトグラフを用いて測定する。次式によりバイオアベイラビリティー(BA)を算出する。

$$\frac{\text{経口投与時のAUC}}{\text{静脈内投与時のAUC}} \times \frac{\text{静脈内投与時の投与量}}{\text{経口投与時の投与量}} \times 100 (\%)$$

AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積

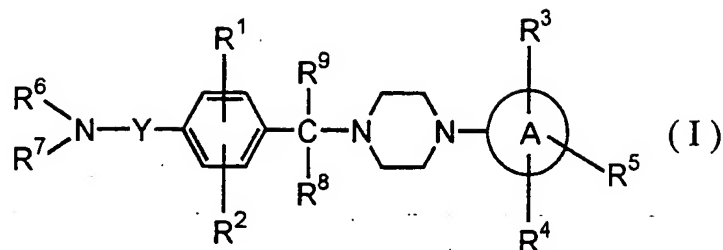
産業上の利用可能性

上記した薬理実験を含む各種実験から明らかなように、本発明の化合物(I) またはその製薬上許容しうる塩は、中枢神経系作用が発現しないか、あるいは著しく減弱されていることから、安全性の高い優れたTNF- α 産生抑制作用および／またはIL-10産生促進作用を有し、TNF- α 産生異常に伴う各種疾患またはIL-10により治療可能な疾患、たとえば、慢性炎症性疾患、急性炎症性疾患、感染による炎症性疾患、自己免疫性疾患、アレルギー性疾患、その他のTNF- α 介在性疾患の予防または治療剤として有用である。

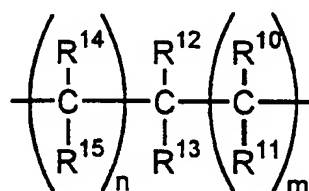
本出願は日本で出願された平成9年特許願第280880号および平成10年特許願第261100号を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

1. 一般式



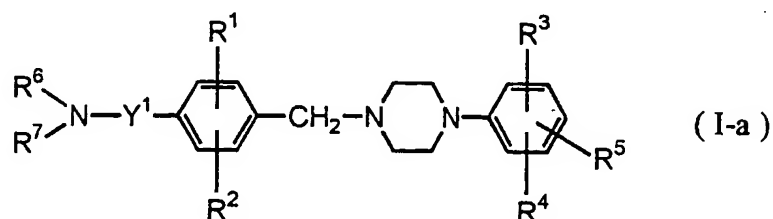
(式中、 R^1 、 R^2 は同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルおよび低級アシルから選ばれる基によりモノまたはジ置換されたアミノ、ニトロ、ヒドロキシまたはシアノを示す。 R^3 、 R^4 、 R^5 は同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、アミノ、低級アルキルおよび低級アシルから選ばれる基によりモノまたはジ置換されたアミノまたはヒドロキシを示す。 R^6 、 R^7 は同一または異なってそれぞれ水素、低級アルキル、1～3個のハロゲンにより置換された低級アルキル、アラルキル、アシルまたは1～3個のハロゲンにより置換された低級アシルを示す。 R^8 、 R^9 は同一または異なってそれぞれ水素または低級アルキルを示す。 Y は式



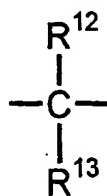
(式中、 R^{10} 、 R^{11} は同一または異なってそれぞれ水素または低級アルキルを示す。 R^{12} 、 R^{13} は同一または異なってそれぞれ水素または低級アルキルを示すか、または R^{12} 、 R^{13} が一緒になってアルキレンを形成する基を示す。 R^{14} 、 R^{15} は同一または異なってそれぞれ水素または低級アルキルを示す。 m は0～2の整数を、 n は0～2の整数を示し、かつ $0 \leq m+n \leq 2$ を示す。) で表わ

される基を示す。環Aはフェニル、ピリミジル、チアゾリル、ピリジル、ピラジルまたはイミダゾリルを示す。ただし、 R^6 、 R^7 の一方が水素、他方がブチルであり、Yにおいて R^{12} 、 R^{13} が共に水素、mおよびnが0であり、 R^1 、 R^2 、 R^8 および R^9 が水素であり、かつ環Aがフェニルである時、 R^3 、 R^4 、 R^5 の一つが2-イソプロポキシであり、残りの2つが水素である場合を除く。)により表されるピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

2. 一般式



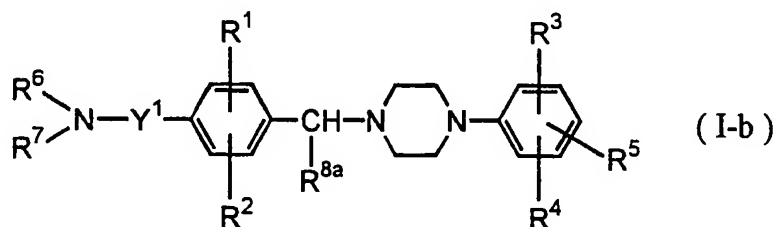
(式中、 R^1 、 R^2 は同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルおよび低級アシルから選ばれる基によりモノまたはジ置換されたアミノ、ニトロ、ヒドロキシまたはシアノを示す。 R^3 、 R^4 、 R^5 は同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、アミノ、低級アルキルおよび低級アシルから選ばれる基によりモノまたはジ置換されたアミノまたはヒドロキシを示す。 R^6 、 R^7 は同一または異なってそれぞれ水素、低級アルキル、1～3個のハロゲンにより置換された低級アルキル、アラルキル、アシルまたは1～3個のハロゲンにより置換された低級アシルを示す。 Y^1 は式



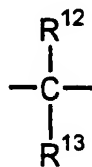
(式中、 R^{12} 、 R^{13} は同一または異なってそれぞれ水素または低級アルキルを示すか、または R^{12} 、 R^{13} が一緒になってアルキレンを形成する基を示す。)

で表わされる基を示す。ただし、 R^6 、 R^7 の一方が水素、他方がブチルであり、 Y^1 における R^{12} 、 R^{13} が共に水素であり、かつ R^1 、 R^2 が水素である時、 R^3 、 R^4 、 R^5 の一つが2-イソプロポキシ、残りの2つが水素である場合を除く。)により表される請求の範囲第1項に記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

3. 一般式



(式中、 R^1 、 R^2 は同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルおよび低級アシルから選ばれる基によりモノまたはジ置換されたアミノ、ニトロ、ヒドロキシまたはシアノを示す。 R^3 、 R^4 、 R^5 は同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、アミノ、低級アルキルおよび低級アシルから選ばれる基によりモノまたはジ置換されたアミノまたはヒドロキシを示す。 R^6 、 R^7 は同一または異なってそれぞれ水素、低級アルキル、1～3個のハロゲンにより置換された低級アルキル、アラルキル、アシルまたは1～3個のハロゲンにより置換された低級アシルを示す。 R^{8a} は低級アルキルを示す。 Y^1 は式

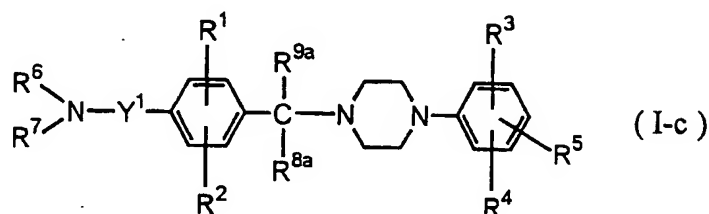


(式中、 R^{12} 、 R^{13} は同一または異なってそれぞれ水素または低級アルキルを示すか、または R^{12} 、 R^{13} が一緒になってアルキレンを形成する基を示す。)により表される請求の範囲第1項に記載のピペラジ

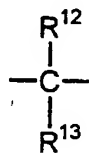
ン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

4. R^{8a} がメチルである請求の範囲第3項に記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

5. 一般式



(式中、 R^1 、 R^2 は同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルおよび低級アシルから選ばれる基によりモノまたはジ置換されたアミノ、ニトロ、ヒドロキシまたはシアノを示す。 R^3 、 R^4 、 R^5 は同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、アミノ、低級アルキルおよび低級アシルから選ばれる基によりモノまたはジ置換されたアミノまたはヒドロキシを示す。 R^6 、 R^7 は同一または異なってそれぞれ水素、低級アルキル、1～3個のハロゲンにより置換された低級アルキル、アラルキル、アシルまたは1～3個のハロゲンにより置換された低級アシルを示す。 R^{8a} 、 R^{9a} は同一または異なってそれぞれ低級アルキルを示す。 Y^1 は式

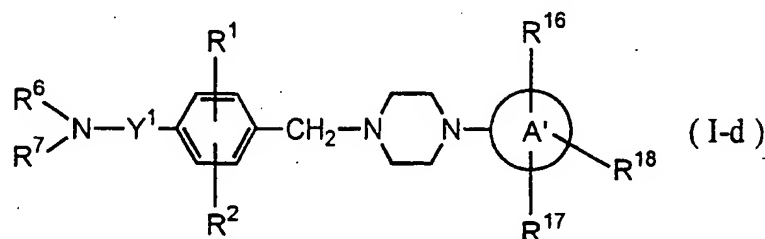


(式中、 R^{12} 、 R^{13} は同一または異なってそれぞれ水素または低級アルキルを示すか、または R^{12} 、 R^{13} が一緒になってアルキレンを形成する基を示す。)により表される請求の範囲第1項に記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

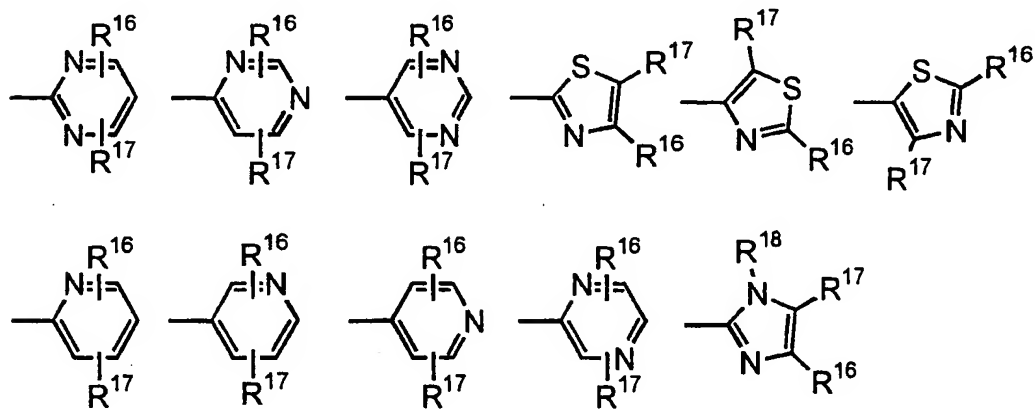
6. R^8 および R^9 が共にメチルである請求の範囲第5項に記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

7. R^3 、 R^4 、 R^5 が同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲンまたは低級アルコキシである請求の範囲第1～6項のいずれかに記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

8. 一般式

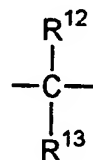


(式中、 R^1 、 R^2 は同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルおよび低級アシルから選ばれる基によりモノまたはジ置換されたアミノ、ニトロ、ヒドロキシまたはシアノを示す。環 A' は



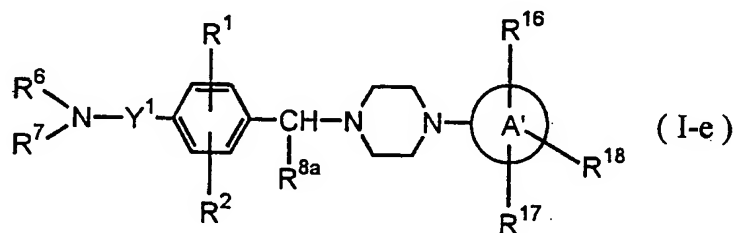
(式中、 R^{16} 、 R^{17} は同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたは低級アルキルおよび低級アシルから選ばれる基によりモノまたはジ置換されたアミノを示す。 R^{18} は水素または低級アルキルを

示す。)を示す。 R^6 、 R^7 は同一または異なってそれぞれ水素、低級アルキル、1～3個のハロゲンにより置換された低級アルキル、アラルキル、アシルまたは1～3個のハロゲンにより置換された低級アシルを示す。 Y^1 は式

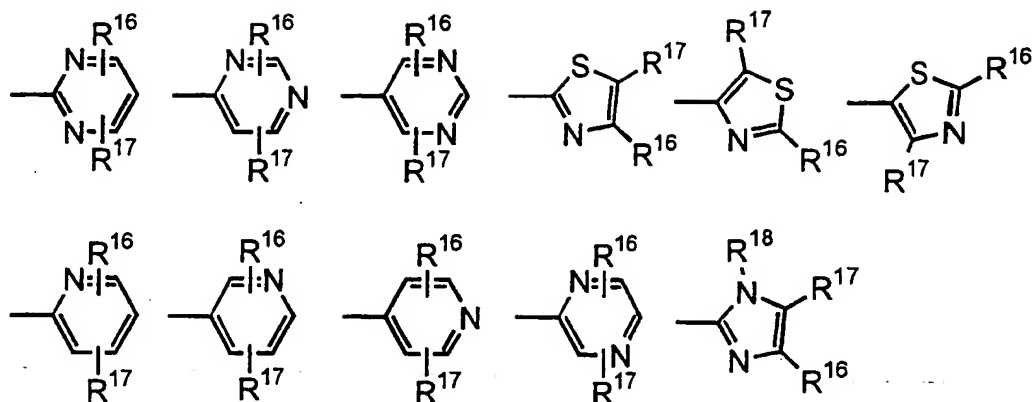


(式中、 R^{12} 、 R^{13} は同一または異なってそれぞれ水素または低級アルキルを示すか、または R^{12} 、 R^{13} が一緒になってアルキレンを形成する基を示す。)で表わされる基を示す。)により表される請求の範囲第1項に記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

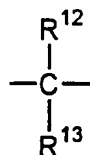
9. 一般式



(式中、 R^1 、 R^2 は同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルおよび低級アシルから選ばれる基によりモノまたはジ置換されたアミノ、ニトロ、ヒドロキシまたはシアノを示す。環 A' は



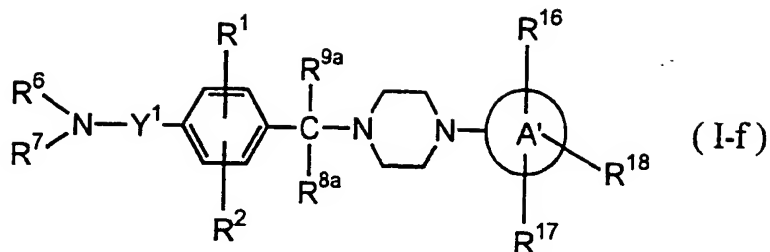
(式中、 R^{16} 、 R^{17} は同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたは低級アルキルおよび低級アシルから選ばれる基によりモノまたはジ置換されたアミノを示す。 R^{18} は水素または低級アルキルを示す。)を示す。 R^6 、 R^7 は同一または異なってそれぞれ水素、低級アルキル、1～3個のハロゲンにより置換された低級アルキル、アラルキル、アシルまたは1～3個のハロゲンにより置換された低級アシルを示す。 R^{8a} は低級アルキルを示す。 Y^1 は式



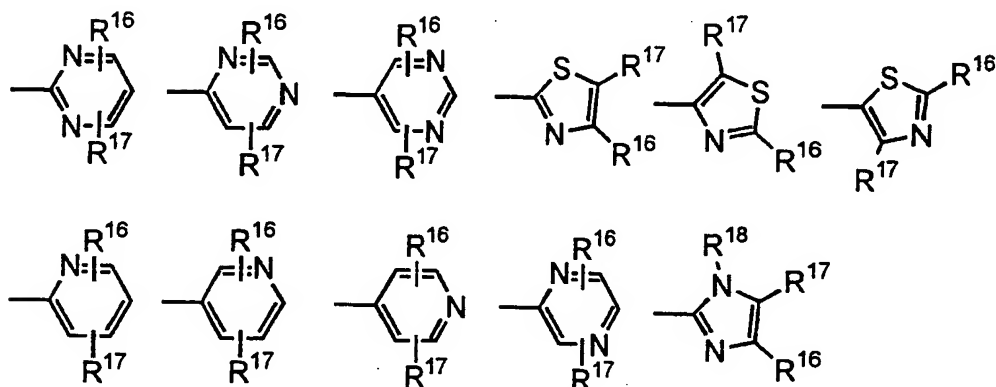
(式中、 R^{12} 、 R^{13} は同一または異なってそれぞれ水素または低級アルキルを示すか、または R^{12} 、 R^{13} が一緒になってアルキレンを形成する基を示す。)で表わされる基を示す。)により表される請求の範囲第1項に記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

10. R^{8a} がメチルである請求の範囲第9項に記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

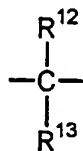
11. 一般式



(式中、 R^1 、 R^2 は同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルおよび低級アシルから選ばれる基によりモノまたはジ置換されたアミノ、ニトロ、ヒドロキシまたはシアノを示す。環 A' は



(式中、 R^{16} 、 R^{17} は同一または異なってそれぞれ水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたは低級アルキルおよび低級アシルから選ばれる基によりモノまたはジ置換されたアミノを示す。 R^{18} は水素または低級アルキルを示す。)を示す。 R^6 、 R^7 は同一または異なってそれぞれ水素、低級アルキル、1～3個のハロゲンにより置換された低級アルキル、アラルキル、アシルまたは1～3個のハロゲンにより置換された低級アシルを示す。 R^{8a} 、 R^{9a} は同一または異なってそれぞれ低級アルキルを示す。 Y^1 は式



(式中、 R^{12} 、 R^{13} は同一または異なってそれぞれ水素または低級アルキルを示すか、または R^{12} 、 R^{13} が一緒になってアルキレンを形成する基を示す。)により表される請求の範囲第1項に記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

12. R^8 および R^9 が共にメチルである請求の範囲第11項に記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

13. R^6 、 R^7 の一方が水素、他方がアシルである請求の範囲第1～12項のいずれかに記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

14. R^{12} 、 R^{13} が同一または異なってそれぞれ水素またはメチルであるか、または R^{12} 、 R^{13} が一緒になってエチレンを形成する基である請求の範囲第1～13項のいずれかに記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

15. N-(4-(4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド、
 N-(4-(4-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド、
 N-(4-(4-(4-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド、
 N-(4-(4-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセトアミド、
 N-(2-(4-(4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)エチル)アセトアミド、
 N-(2-(4-(4-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)エチル)アセトアミド、
 N-(1-(4-(4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)エチル)アセトアミド、
 N-(1-(4-(4-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)エチル)アセトアミド、
 N-(1-(4-(4-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-

イル) メチル) フェニル) エチル) アセトアミド、

N- (1- (4- ((4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル)
メチル) フェニル) -1-メチルエチル) アセトアミド、

N- (1- (4- ((4-フェニルピペラジン-1-イル) メチル) フェニル)
シクロプロピル) アセトアミドおよび

N- (1- (4- ((4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル)
メチル) フェニル) シクロプロピル) アセトアミド

から選ばれる請求の範囲第1、2、7、13または14項に記載のピペラジン
化合物またはその製薬上許容しうる塩。

16. N- (4- (1- (4-フェニルピペラジン-1-イル) エチル) フ
ェニルメチル) アセトアミド、

N- (4- (1- (4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エ
チル) フェニルメチル) アセトアミドおよび

N- (4- (1- (4- (2, 4-ジフルオロフェニル) ピペラジン-1-イ
ル) エチル) フェニルメチル) アセトアミド

から選ばれる請求の範囲第1、3、4、7、13または14項に記載のピペラ
ジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

17. N- (4- (1- (4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-
イル) -1-メチルエチル) フェニルメチル) アセトアミドである請求の範囲
第1、5~7、13および14項のいずれかに記載のピペラジン化合物または
その製薬上許容しうる塩。

18. N- (4- ((4- (ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル)
メチル) フェニルメチル) アセトアミド、

N- (1- (4- ((4- (ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル)
メチル) フェニル) エチル) アセトアミド、

N- (1- (4- ((4- (ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル)
メチル) フェニル) シクロプロピル) アセトアミド、

N- (4- ((4- (ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル)
フェニルメチル) ホルムアミド、

N- (4- ((4- (ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) プロピオンアミド、

N- (4- ((4- (チアゾール-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミドおよび

N- (4- ((4- (ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニルメチル) アセトアミド

から選ばれる請求の範囲第1、7、8、13または14項に記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

19. N- (1- (4- (1- (4- (ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エチル) フェニル) シクロプロピル) アセトアミドである請求の範囲第1、7、9、10、13または14項に記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

20. 請求の範囲第1～19項のいずれかに記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物。

21. 請求の範囲第1～19項のいずれかに記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩を有効成分とするTNF- α 産生抑制および/またはIL-10産生促進剤。

22. 請求の範囲第1～19項のいずれかに記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩を有効成分として含有するTNF- α 産生異常に伴う疾患、TNF- α 介在性疾患またはIL-10により治療可能な疾患の予防または治療剤。

23. 請求の範囲第1～19項のいずれかに記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩を有効成分として含有する炎症性疾患の予防または治療剤。

24. 請求の範囲第1～19項のいずれかに記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩を有効成分として含有する自己免疫疾患の予防または治療剤。

25. 請求の範囲第1～19項のいずれかに記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩を有効成分として含有する慢性関節リウマチの予防ま

たは治療剤。

26. 請求の範囲第1～19項のいずれかに記載のピペラジン化合物またはその製薬上許容しうる塩を有効成分として含有するアレルギー性疾患の予防または治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04613

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07D213/74, 295/12, 239/42, 47, 48, 545, 277/42, 58, 233/90, A61K31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07D213/00-74, 295/00-12, 239/00-545, 277/00-58, 233/00-90, A61K31/00-495

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 8-134073, A (PFIZER INC), 28 May, 1996 (28. 05. 96) & EP, 706795, A2 & US, 5563143, A	1-26
A	JP, 7-507567, A (SCHERING CORP), 24 August, 1995 (24. 08. 95) & WO, 94/8606, A1 & EP, 662837, A1 & US, 5827513, A	1-26
A	JP, 5-202014, A (CIBA GEIGY AG), 10 August, 1993 (10. 08. 93) & EP, 524146, A1 & US, 5286728, A	1-26

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25 December, 1998 (25. 12. 98)Date of mailing of the international search report
12 January, 1999 (12. 01. 99)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁸ C07D213/74, 295/12, 239/42, 47, 48, 545, 277/42, 58, 233/90, A61K31/495		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁸ C07D213/00-74, 295/00-12, 239/00-545, 277/00-58, 233/00-90, A61K31/00-495		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 8-134073, A (PFIZER INC) 28. 5月. 1996 (28. 05. 96) &EP, 706795, A2 &US, 5563143, A	1-26
A	JP, 7-507567, A (SCHERING CORP) 24. 8月. 1995 (24. 08. 95) &WO, 94/8606, A1 &EP, 662837, A1 &US, 5827513, A	1-26
A	JP, 5-202014, A (CIBA GEIGY AG) 10. 8月. 1993 (10. 08. 93) &EP, 524146, A1 &US, 5286728, A	1-26
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 25. 12. 98	国際調査報告の発送日 12.01.99	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 齋藤 恵 電話番号 03-3581-1101 内線	4C 9164